

UTILIZAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA AOS MEDICAMENTOS OPIOIDES NO TRATAMENTO DO CÂNCER

MEDICINAL CANNABIS AS AN ALTERNATIVE TO OPIOID MEDICATIONS ON THE TREATMENT OF CANCER

USO DEL CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA A LOS MEDICAMENTOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Luísa Souza De Carvalho Kashima

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário São José de Itaperuna (UNIFSJ).
Contato: luisasck@hotmail.com

Amaro Chaves Ramos

Doutor em Ciências Naturais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy
Ribeiro (UENF). Contato: amaroramos@pq.uenf.br

Clodoaldo Sanches Fofano

Doutor em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense
Darcy Ribeiro (UENF). Contato: clodoaldosanches@yahoo.com.br

Resumo: A dor do câncer se caracteriza como uma dor aguda e crônica, tornando-se um dos sintomas mais comumente relatados pelos pacientes. Posto isto, sabe-se que os opioides estão entre os principais fármacos recomendados no tratamento medicamentoso da dor crônica nos casos de câncer mesmo sendo analgésicos cujo uso contínuo pode apresentar grande risco de tolerância. Além disso, é comum haver a necessidade de doses cada vez mais altas ao longo do tratamento gerando dependência e aumento de efeitos adversos. Diante disso, surge a necessidade de buscar alternativas possivelmente menos prejudiciais para o tratamento da dor do paciente oncológico. Este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial da Cannabis medicinal como alternativa aos medicamentos opioides no tratamento oncológico. Metodologicamente, este estudo constitui-se como pesquisa qualitativa de base bibliográfica, fundamentado em pesquisas realizadas por intermédio de motores de busca como *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *National Library of Medicine (MEDLINE-PUBMED)*, *Literatura Latino-Americana, Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Google Acadêmico*. Considera-se o uso de canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* uma opção menos prejudicial ao paciente no manejo da dor, devido ao seu alto potencial terapêutico.

Palavras-chave: Dor crônica, Cannabis Medicinal, tratamento da dor, dor oncológica.

Abstract: Oncological pain is characterized as acute and chronic and has significant occurrence on patients. Opioids are usually used to treat chronic pain especially oncological pain, although several adverse effects are related to their utilization. Thus, the evaluation of new therapies on oncological pain is of great importance. The aim of this work is to evaluate the utilization medicinal cannabis as an alternative to opioid

medications on cancer treatment. This work presents as qualitative bibliographic research and the studies were collected from Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (Medline-Pubmed), Literatura Latino-Americana, Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) and Google Scholar. Finally, the use of cannabinoids found in *Cannabis sativa* seems to be a less harmful option on pain management due to their high therapeutic potential.

Keywords: chronic pain, medicinal cannabis, pain treatment, oncological pain.

Introdução

A dor é definida atualmente pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão” (RAJA et al., 2020). A dor é considerada crônica quando se estende por mais de três meses que geralmente é o tempo normal de cura de uma lesão tecidual, e é um dos maiores problemas prevalentes de saúde ao redor do Brasil, chegando a ser considerada um problema de saúde pública. Estima-se que aproximadamente 60 milhões de pessoas ao redor do mundo sofram de algum tipo de dor crônica (DC) com representação de cerca de 10% da população mundial (AGUIAR et al., 2021). Tal ocorrência gera condições sintomáticas e as incapacita de realizar atividades primordiais para uma boa qualidade de vida, privando a capacidade do indivíduo (PERIN; SANTOS, 2023).

A incidência e a mortalidade por câncer vêm crescendo de maneira preocupante ao redor do mundo. Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2023) a dor associada ao câncer é caracterizada como uma dor aguda e crônica tornando-se um dos sintomas mais comumente relatados pelos pacientes ao longo dos anos. No Brasil, é estimada a ocorrência de 704 mil novos casos de câncer em 2023 (WIESE; GONÇALVES, 2023).

Posto isto, considera-se os opioides entre os principais fármacos recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no tratamento medicamentoso da DC nos casos de câncer mesmo sendo analgésicos altamente suscetíveis ao uso indevido. Nesse sentido, o uso contínuo deste medicamento pode apresentar grande risco de tolerância, havendo a necessidade de doses cada vez maiores ao longo do tratamento o que pode ocasionar na dependência e/ou no aumento de efeitos adversos (PERIN; SANTOS, 2023). Como alternativa para diminuir

tal fato, considera-se a utilização da *Cannabis sativa*, uma planta herbácea da família Cannabaceae, da qual se obtêm os canabinoides, classe de substâncias químicas capazes de interagir com receptores canabinoides no organismo.

Nesta espécie existe uma grande variedade de canabinoides dentre os mais abundantes está o canabidiol (CBD), ativo que ganhou destaque na medicina por apresentar efeitos positivos no tratamento de diversas patologias em especial as doenças neurológicas refratárias que causam crises convulsivas (GOMES et al., 2024). Outro ponto que chama atenção é a ausência de efeitos alucinógenos e dependência (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2018).

Devido ao seu alto potencial terapêutico, o uso da Cannabis medicinal tem sido fortemente consumado em países como Estados Unidos e na Europa. No entanto, no Brasil, tratamentos com os ativos da planta ainda enfrentam barreiras em razão do uso indiscriminado da planta devido suas substâncias entorpecentes (GÓIS, 2019).

Evidências que apoiam o uso de canabinoides no manejo da dor e no controle de náuseas e vômitos devido a quimioterapia tem sido cada vez mais frequentes. No Canadá, por exemplo, é descrita a utilização do nabiximol (Sativex®), medicamento canabinóide utilizado no tratamento da dor refratária do câncer (MURNION, 2015).

Contudo, apesar do crescente acesso ao uso dessa terapia farmacológica os dados acerca dos benefícios e dos riscos da Cannabis medicinal para o controle dos sintomas relacionados ao câncer ainda são escassos e faltam estudos em maior escala que determinem a relação da concentração do canabidiol (SANTOS et al., 2022).

Dito isto, este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial da Cannabis medicinal no tratamento oncológico. Para tal, será abordado os riscos da utilização prolongada dos opioides e posteriormente a farmacologia e o sistema endocanabinóide. Por fim, serão demonstrados estudos que correlacionem o uso da Cannabis medicinal no tratamento da dor oncológica.

A relevância desta pesquisa fica explícita uma vez que os medicamentos opioides como a morfina, principal fármaco no 3º degrau da escada analgésica da OMS, que é frequentemente utilizada no tratamento da dor em pacientes oncológicos apresenta, além de um alto potencial de reações adversas, um alto potencial de dependência a longo prazo podendo gerar o abuso dessa substância. Desta forma, surge a necessidade de buscar alternativas possivelmente menos prejudiciais para o tratamento da dor oncológica.

Metodologicamente, este estudo constitui-se como pesquisa qualitativa de base bibliográfica fundamentado em pesquisas realizadas por intermédio de motores de busca como *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *National Library of Medicine (MEDLINE-PUBMED)*, *Literatura Latino-Americana, Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Google Acadêmico*.

1 Os riscos no uso prolongado de opioides

As dores agudas são fundamentais como sinais de alerta fisiológico. Elas apresentam duração limitada, desaparecendo após o término do processo nocivo. Em contraste, as dores crônicas carecem desse propósito biológico de alerta, podendo ser consideradas como uma condição patológica mais severa (MARQUEZ, 2011). A classificação da dor baseia-se em seus mecanismos fisiopatológicos: dor nociceptiva, neuropática e mista. Na dor nociceptiva, as vias de transmissão do estímulo doloroso permanecem íntegras e são ativadas por nociceptores em tecidos superficiais (dor somática) ou profundos (dor visceral) (DE MELO, 2012).

Em contraste, na dor neuropática, as vias de transmissão dolorosa sofrem alterações estruturais ou funcionais devido a lesões específicas no trato neoespinotalâmico (dor central) ou em componentes do sistema nervoso periférico (dor periférica). Alguns indivíduos podem expressar diferentes tipos de dor simultaneamente, incluindo a dor nociceptiva originada pelo desenvolvimento do tumor e das metástases, bem como a dor neuropática resultante da compressão do tumor em estruturas neurais. Dessa forma, a dor associada ao câncer é muitas vezes caracterizada como uma dor mista (DE MELO, 2012).

O tratamento medicamentoso para dor crônica é proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e compreende dois protocolos. A abordagem em fases, que abrange uma variedade de medicamentos como analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opiáceos tem como objetivo abordar eficazmente dores nociceptivas. Quando se trata de dor crônica de natureza neuropática, a estratégia convencional envolve o uso de antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos reservando-se o uso de opioides para situações em que essas dores se mostram resistentes aos tratamentos convencionais mencionados anteriormente (BRASIL, 2014).

A OMS implementou uma escada analgésica em três níveis para padronizar a abordagem farmacológica da dor aconselhando a utilização de medicamentos de

acordo com a intensidade. No primeiro degrau recomenda-se o uso de não opioides como analgésicos e anti-inflamatórios (AINE's) indicados para dores consideradas fracas; no segundo, a indicação de opioides como a codeína e o tramadol que são fármacos opioides considerados fracos utilizados para alívio da dor moderada; e no terceiro, substitui-se os opioides de menor potência por opioides mais potentes como a morfina (NUNES; GARCIA; SAKATA, 2014).

Contudo, a dor crônica ainda atinge uma parcela superior a 30% da população global constituindo um significativo ônus pessoal quanto econômico. Essa condição é frequentemente um motivo prevalente na busca por assistência médica sugerindo assim que as práticas de controle e alívio da dor em uso não demonstram eficácia adequada para gerenciar a dor relacionada ao câncer. Dessa forma, o uso de opioides é reservado para situações em que as dores se mostram resistentes aos tratamentos convencionais, sendo globalmente utilizados na terapêutica medicamentosa da dor oncológica mesmo estando vinculados a efeitos adversos que variam conforme a concentração administrada (SÁ; ALVIM; PINA, 2023).

Para que sejam incluídos no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica, é essencial incluir na anamnese uma escala de intensidade (numérica) juntamente com a duração da dor na avaliação do paciente oncológico para determinar em que ponto o paciente se encaixa na classificação de avaliação da dor proposta pela OMS. Isso desempenha um papel crucial no processo de introdução de opioides (BRASIL, 2012).

O termo "opioides" abrange as substâncias naturais ou sintéticas, sendo a morfina a principal referência dessa classe de medicamentos e a naloxona sua droga antagonista. A morfina é um alcaloide derivado do ópio que é obtido por meio da secagem do suco extraído da planta *Papaver somniferum*, popularmente conhecida como papoula. Essa substância exerce sua ação por meio de mecanismos no sistema nervoso central (SNC) atuando como agonista farmacológico dos receptores opioides μ (μ), δ (δ) e κ (κ) (GICOVATE et al., 2023).

Esses receptores estão vinculados às proteínas G e constituem a classe predominante em seres humanos, estando amplamente distribuídos no SNC. Dessa forma, quando a morfina se liga aos seus receptores, ativa vias de sinalização modulando os neurotransmissores que levam a informação da dor, desencadeando uma inversão na inibição dos neurônios de saída do mesencéfalo. Isso resulta na

diminuição da capacidade de perceber a dor caracterizando o efeito antinociceptivo (GICOVATE et al., 2023).

Dentre os principais efeitos adversos da morfina, incluem-se euforia (sensação de prazer devido à grande liberação de dopamina na via de recompensa); sedação (sonolência por ser um medicamento inibidor do SNC); náusea e vômitos (devido a atuação dos opioides na área postrema do bulbo onde existem quimiorreceptores que geram o reflexo do vômito); depressão respiratória (principalmente por inibição nos centros respiratórios gerando redução na resposta ao CO₂); constipação intestinal; confusão mental (mais comum nos primeiros dias de tratamento); e retenção urinária (CUNHA, 2021; KRAYCHETE; GARCIA; SIQUEIRA, 2014).

Nesse sentido, os opioides são considerados analgésicos eficazes. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos traz consigo um risco considerável de desenvolvimento de tolerância, o que implica na necessidade de doses crescentes para alcançar o efeito analgésico inicial. Essa situação amplifica de maneira exponencial a probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos.

Portanto, fica clara a importância de explorar alternativas farmacêuticas no tratamento da dor crônica. Nesse cenário, no início dos anos 90, a identificação do sistema endocanabinóide e sua influência biológica na regulação da dor, especialmente da dor crônica, introduziu uma fonte até então desconhecida de oportunidades para o desenvolvimento de medicamentos que, aparentemente, poderiam oferecer um potencial significativo para aprimorar a qualidade de vida de pessoas afetadas por dor crônica.

2 A farmacologia e o sistema endocanabinóide

A *Cannabis sativa* é uma planta angiosperma pertencente à família Cannabaceae comumente conhecida como "maconha". Ela cresce predominantemente em regiões temperadas e tropicais, podendo ser encontrada em diversas partes do mundo. A planta existe nas variedades masculinas e femininas. Os principais constituintes químicos dessa planta são os canabinoides que são encontrados nas folhas da planta fêmea, especialmente nas extremidades dos pelos secretores, uma vez que possuem glândulas de resina que abrigam uma quantidade significativa dessas substâncias (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

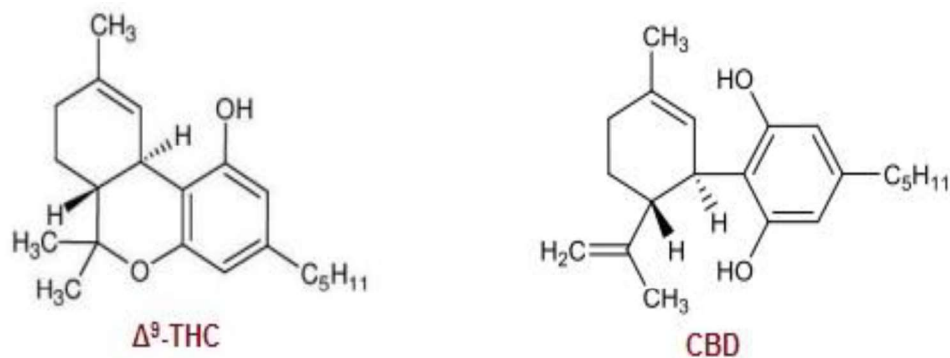
Cerca de 4.000 anos a.C., a medicina chinesa já detinha conhecimento do uso de fibras da planta *Cannabis sativa*. As sementes e frutos dessa planta eram utilizados no tratamento de diversas doenças, abrangendo distúrbios gastrointestinais, convulsões, alívio da dor durante o parto e picadas de serpentes (SEELY et al., 2011). Além disso, destaca-se o uso recreativo da Cannabis devido ao seu potencial psicoativo que pode levar o usuário a experimentar efeitos como disforia, despersonalização, sonolência, entre outros. Por esta razão, esta planta ainda é criminalizada em diversos países (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Das quase 500 substâncias ativas presentes na Cannabis mais de 140 delas são canabinoides. Entre os canabinoides mais notáveis destacam-se o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabinol (CBN) e o canabidiol (CBD). O CBD e o Δ^9 -THC tem sido alvo de diversas pesquisas, uma vez que o THC é o principal componente psicotrópico enquanto o CBD apresenta-se como o componente predominante não psicoativo (SÁ; ALVIM; PINA, 2023).

O Δ^9 -THC e o CBD tem evidenciado várias propriedades terapêuticas tais como propriedades analgésicas, redução de náuseas, efeito anti-inflamatórios, além de atuar na proteção contra danos neurodegenerativos. Contudo, há grande inquietação em relação a segurança devido aos possíveis efeitos adversos do Δ^9 -THC o que têm restringido sua adoção generalizada em contextos clínicos. Em grande parte, isso se deve aos efeitos negativos que esta substância pode desencadear no SNC incluindo comprometimento cognitivo, disforia, tontura, paranoia, pensamento anômalo, cefaleia e sonolência (DE OLIVEIRA, 2023).

De contrapartida verificou-se que o CBD que normalmente representa cerca de 40% do extrato da planta não causa dependência química e não possui capacidade de gerar efeitos alucinógenos. Essa substância tem se mostrado vantajosa no tratamento de condições médicas, uma vez que além de agir isoladamente também atua na modulação do Δ^9 -THC (**Figura 1**) (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2018).

Figura 1: Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e Canabidiol (CBD).



Fonte: MATOS et al., (2017).

O sistema endocanabinoide possui uma ampla gama de funções fisiológicas que abrangem desde a regulação do sistema imunológico até o impacto no desenvolvimento neurológico, regulação de processos inflamatórios, aprendizado, controle emocional, motivação, apetite e a função vascular. Além disso, o sistema endocanabinoide está envolvido em aspectos relacionados à nocicepção e dor (VIEIRA; MARQUES; SOUSA, 2020).

Além de influenciarem o sistema imunológico, os endocanabinoides desempenham papéis cruciais no sistema nervoso central, onde regulam a neurotransmissão e participam de processos como a plasticidade sináptica e a modulação da dor. A interação dos endocanabinoides com receptores específicos, como os receptores CB1 e CB2, tem um impacto direto na transmissão de sinais nervosos e na resposta a estímulos internos e externos (PIOMELLI, 2003; MECHOULAM; PARKER, 2013).

Ademais, os endocanabinoides também atuam na regulação do sistema vascular, influenciando a pressão arterial e a vasodilatação por meio de mecanismos complexos que envolvem receptores canabinoides e interações com outros sistemas de sinalização vascular (STANLEY et al., 2013; MONTECUCCO; DI MARZO, 2012).

Os receptores endocanabinoides, conhecidos como receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2), encontram-se acoplados à proteína G e tem a capacidade de interagir com os canabinoides. O CB1 é predominantemente encontrado nas extremidades nervosas pré-sinápticas, ao passo que o CB2 é atribuído o papel de principal receptor de canabinoides no sistema imunológico embora também possa manifestar nos sistemas neurais (FRANCO; VIEGAS, 2017).

Os efeitos psicotrópicos do Δ⁹-THC ocorrem devido à ativação dos receptores CB1 que afeta as ações de diversos neurotransmissores importantes do organismo incluindo a dopamina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, GABA, glutamato e

opioides endógenos em condições fisiológicas normais. Por outro lado, o CBD não ativa diretamente os receptores CB1 não detendo assim capacidade de causar efeitos psicoativos. Nos receptores CB2, o CBD atua como agonista inverso. Além disso, ostenta uma vasta variedade de propriedades terapêuticas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A administração intensa de agonistas dos receptores CB1 desencadeia uma gama diversificada de efeitos tais como diminuição da atividade motora, catalepsia, analgesia e hipotermia. Quando o Δ^9 -THC ou substâncias análogas são introduzidas pode ser incluso modificações na percepção, sensação de euforia, relaxamento físico e redução da capacidade de raciocínio lógico a esses efeitos somatórios (ALVES; SPANIOL, LINDEN, 2012).

Os endocanabinoides não são armazenados em vesículas, ou seja, só são ativados conforme o necessário. Sua liberação ocorre imediatamente após a ativação pós-sináptica e sua ação cessa quando são capturados nas terminações pré-sinápticas e metabolizadas posteriormente (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Diante de todo exposto, existe um interesse considerável na investigação de medicamentos que possam estimular os receptores CB2 com doses que minimizem ou evitem a ativação dos receptores CB1. Essa abordagem promissora visa oferecer alívio em diferentes tipos de dor, incluindo dores associadas ao câncer. Nesse contexto, o canabidiol tem sido estudado por seu potencial no tratamento de dores oncológicas e como uma alternativa aos opioides.

3 Uso da Cannabis medicinal no tratamento da dor oncológica como alternativa aos opioides

Com a previsão de um aumento na carga global de câncer para 25 milhões de novos casos até o ano de 2030 (INCA, 2023) surgem evidências que validam as vantagens terapêuticas dos tratamentos à base de Cannabis medicinal na oncologia, abrangendo uma variedade de condições como dor crônica, náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e espasticidade associada ao câncer. As pesquisas concentram-se predominantemente nos componentes delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol (CBD) (DE OLIVEIRA, 2023).

O Δ^9 -THC é a substância psicoativa responsável pela ativação dos receptores canabinoides 1 no sistema nervoso central. Além de seu efeito psicoativo, ele tem o potencial de induzir efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antioxidantes.

O CBD é amplamente reconhecido por sua não psicoatividade e sua capacidade de atuar como antagonista de outros canabinoides. Ademais, ele é conhecido por sua capacidade de induzir efeitos antiepiléticos, ansiolíticos, antipsicóticos e também analgésicos (SANTOS et al., 2022).

No âmbito da gestão da dor este canabinoide exerce seu mecanismo de ação por meio da interação com os receptores endocanabinoides que desempenham um papel fundamental na cascata de ativação nociceptiva. Esse processo resulta na indução de um efeito analgésico, contribuindo para a redução da excitabilidade neuronal. Como resultado, o CBD emerge como uma substância promissora que pode ser avaliada como uma alternativa viável para o tratamento de pacientes que sofrem de dor crônica (MACHADO; ASSIS; RODRIGUES, 2022).

A base de conhecimento sobre a segurança e tolerância dos canabinoides é amplamente derivada de estudos conduzidos em adultos que experienciam dor. A maior parte das informações disponíveis se focaliza na relação entre o THC e o CBD. No contexto do câncer, ensaios clínicos têm investigado os efeitos do THC ou CBD no controle da dor relacionada à doença com doses terapêuticas variando entre 0-40 mg/dia de CBD e 2,7-43,2 mg/dia de THC (PESSOA; LIRA; SIQUEIRA, 2021).

Foram relatados alguns efeitos colaterais como confusão mental, hipotensão, sonolência, vômitos e náuseas. Adicionalmente, existem dados que sugerem que a utilização de Cannabis medicinal pode ser benéfica no alívio da dor crônica ou neuropática em pacientes com câncer em estágio avançado, destacando a urgência de realizar mais estudos clínicos direcionados exclusivamente para essa finalidade (PESSOA; LIRA; SIQUEIRA, 2021).

Em estudos de toxicidade envolvendo a *Cannabis sativa* não foram observados efeitos tóxicos significativos ao utilizar o óleo rico em CBD (IFFLAND; GROTENHERMEN 2017). Após ser administrado, o THC pode ser detectado no plasma por um período de 24 horas, tornando-se posteriormente residual. Não foram registrados óbitos mesmo após 24 horas de exposição, mesmo em dosagens altas (600 mg). Vale ressaltar que os dois componentes são altamente lipossolúveis resultando em uma rápida absorção, distribuição e metabolização no organismo (PEREIRA et al., 2022).

Medicamentos à base de substâncias canabinoides receberam aprovação para uso em diversos países. No Canadá, indivíduos com câncer têm acesso à nabilona (Cesamet®) um canabinoide de estrutura singular indicado para mitigar vômitos e

náuseas desencadeados pela quimioterapia. Além disso, o medicamento nabiximol (Sativex®) contendo Cannabis é uma alternativa no tratamento da dor que não responde aos tratamentos convencionais em pacientes com câncer. Apesar disso, existe uma concordância entre a comunidade médica em relação a necessidade de mais evidências específicas para estabelecer sua eficácia (SANTOS et al., 2022).

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 327 de 2019 marcou um importante passo em direção ao acesso a produtos provenientes da *Cannabis sativa* uma vez que estabeleceu a regulamentação para autorização sanitária de fabricação e importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos à base de Cannabis com finalidades medicinais (BRASIL, 2019).

Com isso, atualmente a ANVISA regulamenta o uso de produtos provenientes da Cannabis apenas mediante a compra, importação ou obtenção de autorização judicial prévia para extração do produto, sendo restrito a casos específicos e estritamente destinado ao uso medicinal, não sendo permitido para fins recreativos. E alguns medicamentos com propriedades semelhantes ao CBD e outros canabinoides são aprovados pela agência reguladora (BRASIL, 2019).

Em suma, a comissão especial da Câmara dos Deputados aprovou o Projeto de Lei 399/15 que propõe a legalização do cultivo da *Cannabis sativa* no Brasil para finalidades medicinais, científicas, industriais e veterinárias. No entanto, até o momento, o tema ainda não avançou (BRASIL, 2021).

Neste cenário, a empresa Prati-Donaduzzi tomou a iniciativa de investir em pesquisas voltadas para os canabinoides. Esse esforço culminou na conquista do título de primeiro e único produto 100% brasileiro à base de Cannabis com a autorização da ANVISA. A formulação do produto acontece nas instalações da indústria farmacêutica localizada em Toledo, no Paraná. Este medicamento é apresentado como uma solução oral, disponível em frascos de 30 mL, podendo ser encontrado nas concentrações de 20 mg/mL, 50 mg/mL e 200 mg/mL. Sendo produzido a partir do CBD puro (possuindo uma alta concentração desse princípio ativo) e estando isento de THC. A venda deste produto está sujeita à apresentação de notificação de receita tipo B1 (cor azul) para medicamentos relacionados nas listas B1 (Psicotrópicos) (PRATI-DONADUZZI, 2021).

O CBD desempenha um papel significativo na abordagem de pacientes que sofrem de dor crônica, demonstrando a capacidade de aliviar até 30% das pontuações

de dor. Os benefícios relatados incluem a diminuição da sensação de dor, o aumento da capacidade de suportar desconforto, uma melhora na qualidade de vida e a possibilidade de retomar as atividades cotidianas com maior facilidade. Entre as áreas de estudo primordiais no campo da dor está o controle da dor oncológica. Pesquisas substanciam que o canabidiol é um medicamento seguro, caracterizado por aproximadamente 9% de dependência (índice baixo) e um risco mínimo de morte por overdose (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

O THC exerce ações neuroprotetoras, analgésicas e anti-inflamatórias, proporcionando alívio aos sintomas provocados pelo câncer. Os efeitos colaterais do THC abrangem tontura, sonolência, sensação de euforia, paranoia, psicose, depressão, taquicardia, cefaleia e comprometimento cognitivo. No entanto, a síntese e manipulação do CBD juntamente com o THC possibilita a capacidade de reduzir seus efeitos psicoativos, permitindo a adaptação das moléculas às demandas clínicas contemporâneas, potencializando os efeitos desejados e mitigando a ocorrência de efeitos adversos (DE OLIVEIRA, 2023).

Um estudo de interação realizado em voluntários saudáveis, observou-se que o CBD reduziu significativamente a ansiedade e os efeitos psicoticomiméticos induzidos por doses altas de THC. Esses resultados sugerem que o CBD pode apresentar propriedades ansiolíticas e/ou antipsicóticas, marcando o início de uma linha de investigação que perdura até os dias atuais (ZUARDI, A. W. et al., 2012).

Nesse sentido, uma pesquisa explorou a utilização de cápsulas contendo 0,5% de CBD e 9,5% de THC por indivíduos em estágio avançado de câncer. Dos 17 participantes inicialmente envolvidos, apenas 6 concluíram o período de 6 meses. Embora a amostra seja limitada, os pesquisadores observaram que 3 indivíduos experimentaram um ganho de peso superior a 10% do seu peso inicial, enquanto os outros 3 mantiveram-se estáveis. Os participantes relataram uma redução na sensação de dor (BAR-SELA et al., 2019).

Em um estudo retrospectivo envolvendo 244 indivíduos que faziam uso de cannabis para o tratamento da dor crônica, foi constatada uma redução de 64% na necessidade de opioides, além de um menor número de efeitos adversos e uma melhoria na qualidade de vida. Outra pesquisa que englobou uma amostra de 2.897 pacientes, notou-se que 97% deles experimentaram uma notável redução na intensidade da dor, resultando também em uma redução no consumo de outros medicamentos (KLECKNER et al., 2019).

Uma pesquisa que abrangeu 359 pacientes com câncer que estavam seguindo uma terapia analgésica visando a redução do uso de opioides constatou que a inclusão de nabiximol durante um período de cinco semanas resultou na diminuição da dor e na melhoria na qualidade do sono. Isso se deu em virtude da redução da intensidade dos sintomas, sem que fosse um efeito direto da ação hipnótica do medicamento (URITS et al., 2020).

Em um ensaio clínico controlado e randomizado envolvendo o dronabinol, um medicamento sintético derivado da cannabis, em pacientes que já estavam fazendo uso de opioides para controlar a dor crônica, foi observado que o medicamento em questão, em comparação com o grupo que recebeu placebo, resultou em uma redução da dor e em um aumento da disposição dos pacientes (NARANG et al., 2008).

Estudos sobre o impacto da cannabis no alívio da dor em pacientes com câncer em estado avançado indicam que os compostos derivados dessa planta demonstram uma tendência a proporcionar alívio às dores nesses indivíduos. Inicialmente, 52,9% dos pacientes com câncer relataram um nível de dor entre 8 e 10 em uma escala de 10 pontos, conhecida como escala de estimativa numérica. No entanto, após seis meses de uso da cannabis, esse percentual diminuiu significativamente, com apenas 4,6% dos pacientes relatando dor nesse mesmo nível. No entanto, dado a ausência de um grupo de controle, não se pode concluir definitivamente se a *Cannabis sativa* foi a causa direta da redução da dor (SCHLEIDER et al., 2018).

De acordo com os estudos apresentados sobre dados positivos e negativos do uso da Cannabis medicinal no tratamento da dor oncológica infere-se que evidências positivas são as mais frequentes, mesmo ainda havendo necessidade de mais estudos é inegável que esse tipo de tratamento apresenta indicativos promissores.

Considerações finais

A utilização da *Cannabis sativa* para fins medicinais tem demonstrado ser uma alternativa de grande valia para o tratamento de diversas condições de saúde, graças as suas altas propriedades terapêuticas. De fato, estudos indicam que essa abordagem pode ser promissora, inclusive no contexto de pacientes que enfrentam dores crônicas associadas ao câncer, contribuindo para a atenuação do sintoma que mais impacta a qualidade de vida desses indivíduos.

Os canabinoides desempenham um papel fundamental na regulação da atividade sináptica, influenciando as respostas relacionadas à dor, ao ativar os seus receptores. Essa abordagem tem se mostrado promissora, trazendo conforto e uma melhor qualidade de vida para pacientes durante o tratamento oncológico. Pesquisas têm revelado que o uso de THC e CBD em pacientes com câncer resultou em melhorias significativas nas pontuações da dor, reduzindo a necessidade de opioides e minimizando o potencial de desenvolvimento de dependência. No entanto, é importante salientar que são necessárias pesquisas mais abrangentes a longo prazo para compreender de maneira mais completa os efeitos terapêuticos e eventuais efeitos adversos.

Entretanto, é relevante destacar que a legislação atual no Brasil continua a representar um obstáculo para a aplicação medicinal da *Cannabis sativa*. Mesmo que o uso terapêutico da planta tenha sido legalizado, é importante notar que ela continua sendo uma planta proibida, o que impede o seu cultivo em território brasileiro. Isso, por sua vez, cria barreiras significativas para a realização de pesquisas científicas, a produção de medicamentos derivados e o acesso à Cannabis para finalidades medicinais.

O processo de importação dos medicamentos é permeado por trâmites burocráticos, e as tarifas de importação e transporte crescem consideravelmente aos custos dos produtos, tornando-os inacessíveis para muitos pacientes. Este fato, representa um obstáculo substancial no progresso de fármacos promissores. Espera-se que, no futuro, haja uma maior exploração e disponibilidade desses tratamentos para dores crônicas.

Referências

AGUIAR, Débora Pinheiro et al. Prevalência de dor crônica no Brasil: revisão sistemática. **BrJP**, v. 4, p. 257-267, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/brjp/a/Ycrw5pYxPJnwzmkKyBvjzDC/?lang=pt>>. Acesso em: 11/05/23.

ALVES, Audrei de Oliveira; SPANIOL, Bárbara; LINDEN, Rafael. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 39, p. 142-148, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/4RtqDCJQyFvx8z5VhYx3YdN/>>. Acesso em: 05/09/2023.

BAR-SELA, G. et al. The effects of dosage-controlled Cannabis capsules on cancer-related cachexia and anorexia syndrome in advanced cancer patients: pilot study. **Integr Cancer Ther.**, v. 18, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595793/>>. Acesso em: 30/11/2023.

BONFÁ, Laura; VINAGRE, Ronaldo Contreiras de Oliveira; FIGUEIREDO, Núbia Verçosa de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, p. 267-279, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/ZWVq3GBC3FnxqDLyX7jKck/>>. Acesso em: 16/05/2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Brasília: Editora MS, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v3.pdf>. Acesso em: 22/08/2023.

BRASIL. Comissão aprova proposta para legalizar no Brasil o cultivo de Cannabis sativa para fins medicinais. Fonte: **Agência Câmara de Notícias**. (n.d.). Câmara dos deputados, 2021. Disponível em: <<https://www.camara.leg.br/noticias/769630-comissao-aprova-proposta-para-legalizar-no-brasil-o-cultivo-de-cannabis-sativa-para-fins-medicinais>>. Acesso em: 05/10/2023.

BRASIL. Portaria nº 1.083, de 2 de Outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 859, de 04 de novembro de 2002. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, DF, 2 out 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html>. Acesso em: 22/08/2023.

BRASIL. Resolução nº 327, de 9 de Dezembro de 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, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 dez. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072?fbclid=IwAR1jYGi6CbZdypepGNyJznMGQfo_GI8t9trn3R1YXMfBMMrY7Uf6JYZ_5U8>. Acesso em: 05/10/2023.

CUNHA, Paloma Santos. **Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância**. Trabalho Monográfico (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/60157>>. Acesso em: 15/08/2023.

DE MELO, Mirlane Guimarães Cardoso. Classificação, fisiopatologia e avaliação da dor. **Manual de cuidados paliativos ANCP**, p. 113, 2012. Disponível em: <<https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/Manual-de-cuidados-paliativos-ANCP.pdf>>. Acesso em: 22/08/23.

DE OLIVEIRA, Clarice Silva. **CANNABIS SATIVA E SEU USO FITOTERÁPICO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Maranhão, 2023.

FRANCO, G. R. R.; VIEGAS, J. C. A Contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 4, p. 1773-1798, 2017. Disponível em: <<https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/2218>>. Acesso em: 28/11/2023.

FRANCO, R.; VIEGAS, J. **Receptores canabinoides e seus ligantes**. 6ª ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2017.

GICOVATE, Ana Gabriela Poppe et al. Crise dos opioides e gerenciamento eficaz de sua dependência: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 18, n. 1, p. 32-37, 2023. Disponível em: <<https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/557>>. Acesso: 28/11/2023.

GÓIS, Luíza Carla de Medeiros. **Atualizações no tratamento da dor crônica com cannabis medicinal**. Trabalho monográfico (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, 2019. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/11097>>. Acesso em: 21/05/2023.

GOMES, Pamela et al. Uso medicinal do canabidiol no tratamento da epilepsia: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68326-e68326, 2024. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68326>>. Acesso em: 12/06/2024.

IFFLAND, Kerstin; GROTENHERMEN, Franjo. *An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies*. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/can.2016.0034>>. Acesso em: 18/06/2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023-2025: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. BRASIL.

KLECKNER, Amber S. et al. *Opportunities for cannabis in supportive care in cancer*. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 11, p. 1758835919866362, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413731/>>. Acesso em: 13/10/2023.

KRAYCHETE, Durval Campos; GARCIA, João Batista Santos; SIQUEIRA, José Tadeu Tesseroli de. *Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part IV. Adverse opioid effects*. **Revista Dor**, v. 15, p. 215-223, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rdor/a/pSMBBGPmL4ThRHRG6ghh9ps/?lang=en&format=html>>. Acesso em: 15/08/2023.

MACHADO, Laiane dos Santos Ribeiro; ASSIS, Nayara Martins Liger; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa. **Revista Artigos.com**, v. 34, p. e10352-e10352, 2022. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/10352>>. Acesso em: 04/10/2023.

MARQUEZ, Jaime Olavo. A dor e os seus aspectos multidimensionais. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 2, p. 28-32, 2011. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=s000967252011000200010&script=sci_arttext&tling=pt>. Acesso em: 22/08/23.

MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <<http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>>. Acesso em: 05/09/2023.

MONTECUCCO, Fabrizio; DI MARZO, Vincenzo. *At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction*. **Trends in pharmacological sciences**, v. 33, n. 6, p. 331-340, 2012. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(12\)00034-X?large_figure=true](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(12)00034-X?large_figure=true)>. Acesso em: 18/06/2024.

MURNION, Bridin. *Medicinal cannabis*. **Australian prescriber**, v. 38, n. 6, 2015. Disponível em: <https://www.nps.org.au/assets/1cb8c945794c827e-45a7dee41f83-medical-cannabis_38-212.pdf>. Acesso em: 21/05/2023.

NARANG, Sanjeet et al. *Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy*. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 3, p. 254-264, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590007009674>>. Acesso em: 18/06/2024.

NUNES, Beatriz C.; GARCIA, João Batista dos Santos; SAKATA, Rioko Kimiko. Morphine as first medication for treatment of cancer pain. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 64, p. 236-240, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2013.06.016>>. Acesso em: 08/08/2023.

PEREIRA, Pedro et al. Interesse Farmacêutico dos Fitocanabinoides. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 14, n. 1, p. 8-18, 2022. Disponível em: <<http://www.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/360>>. Acesso em: 30/11/2023. PERIN, Eduardo Aliende; SANTOS, César Augusto de Paula. Comportamento doloroso e cannabis medicinal. **BrJP**, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/brjp/a/4jJdrn6RrZ6hFLZ85mXyYzq/?lang=pt#>>. Acesso em: 09/05/2023.

PERNONCINI, Karine Vandressa; OLIVEIRA, Rúbia Maria Monteiro Weffort. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Uningá Review**, v. 20, n. 3, 2014. Disponível em <<file:///D:/Documentos/Downloads/admin,+Gerente+da+revista,+15.pdf>>. Acesso em: 04/09/23.

PESSOA, Daniele Oliveira Cabral; LIRA, Iago Vilar; SIQUEIRA, Lidiany Paixão. *Cannabis Sativa: an integrative review of legal, toxicological and pharmacotherapeutic aspects. Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. e18101522408-e18101522408, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22408>>. Acesso em: 05/10/2023.

PRATI-DONADUZI. **Canabidiol**, 2021. Disponível em: <<https://www.pratidonaduzzi.com.br/canabidiol>>. Acesso em: 14/10/2023.

RAJA, Srinivasa Naga et al. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. **Associação Internacional para o estudo da dor (IASP)**, 2020.

SÁ, Sílvia Silva; ALVIM, Cecília Melo; PINA, Paulo Reis. Utilização de canabinoides no controle da dor, na qualidade de vida e no efeito poupador de opioides em pacientes com câncer: revisão sistemática. **BrJP**, v. 6, p. 320-329, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/brjp/a/rfkNKHR3NYfvrVP8n8nnxRC/?lang=pt#>>. Acesso em: 28/11/2023

SANTOS, Luiz Otávio Pereira et al. *Use of cannabinoids for the management of chronic cancer pain: Integrative review. Research, Society and Development*, v. 11, n. 17, p. e13111738531-e13111738531, 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38531>>. Acesso em: 21/05/2023.

SCHLEIDER, Lihi Bar-Lev et al. *Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. European journal of internal medicine*, v. 49, p. 37-43, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482741/>>. Acesso em: 13/10/2023.

SEELY, Kathryn A. et al. *Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse?. Molecular interventions*, v. 11, n. 1, p. 36, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139381/>>. Acesso em: 04/09/23.

STANLEY, Christopher P.; HIND, William H.; O'SULLIVAN, Saoirse E. *Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol?. British journal of clinical pharmacology*, v. 75, n. 2, p. 313-322, 2013. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>>. Acesso em: 18/06/2024.

URITS, Ivan et al. *Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 34, n. 3, p. 463-477, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521689620300458>>. Acesso em: 18/06/2024.

VIEIRA; L. S.; MARQUES; A. E. F.; SOUSA; V. A. O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2 n. 2, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>>. Acesso em: 28/11/2023.

WIESE, Januaria Ramos Pereira; GONÇALVES, Suzana Araújo. A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 4, n. 11, p. e4114378-e4114378, 2023. Disponível em: <<https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4378>>. Acesso em: 30/11/2023.

ZUARDI, Antonio Waldo et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, p. 421-429, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjmb/a/5sGSHxqFkYHxCYhRZh6fWKH/?lang=en>>. Acesso em: 18/06/2024.