

CANNABIS SATIVA - USO DE FITOCANABINÓIDES PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Amanda Aparecida Fernandes de Souza¹;
Andreza Francisca Mendes da Silva²;
Thais Ferreira da Silva³;
Carlos Rocha Oliveira⁴

¹Graduanda Universidade Anhembí Morumbi

²Graduanda Universidade Anhembí Morumbi

³Graduanda Universidade Anhembí Morumbi

⁴Docente da Universidade Anhembí Morumbi

Recebido em setembro de 2018.

Aceito em janeiro de 2019.

Resumo

A *Cannabis sativa* e a *Cannabis indica*, são os principais alvos em estudos farmacológicos dentro do gênero *Cannabis*, as quais fazem parte da família das Cannabaceae. A mais utilizada é a *Cannabis sativa*, sendo esta popularmente o foco de estudos avançados sobre a sua utilização para o tratamento de diversas patologias como, por exemplo, a dor neuropática². Este artigo, tem como objetivo, a desconstrução do ideal de que a *Cannabis sativa* é somente uma das drogas de abuso, da classe dos alucinógenos mais utilizadas no mundo, pois apesar de sua imagem negativa, este estudo busca apresentar que estão surgindo muitas pesquisas referentes ao seu uso medicinal, com resultados relevantes para seu uso terapêutico²³. A *Cannabis* possui mais de sessenta fitocannabinóides farmacologicamente ativos¹⁰ e o fitocannabinóide relacionado a atividade psicoativa da *Cannabis* é chamado de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), porém também foi constatado através de análises que a mesma substância apresenta

ações farmacológicas, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, estimulante de apetite, broncodilatador e a ação na redução da pressão ocular⁸. Outro fitocannabinóide que possui efeito farmacológico é o canabidiol, uma vez que o mesmo está relacionado a efeitos ansiolíticos, antieméticos, antipsicóticos, imunomoduladores, entre outros⁹. Para chegar as suposições que a *Cannabis* possui efeitos terapêuticos na dor, foram necessários estudos baseados na fisiologia da dor, porém o atual tratamento feito por canabinóides não são de primeira escolha, sendo apenas considerado quando há resistência aos tratamentos convencionais¹⁰.

Palavras chaves: Cannabis sativa; Cannabis medicinal; Tratamento da dor;

Introdução

A planta Cannabis Sativa, popularmente conhecida como maconha, possui ações psicotrópicas, capazes de modificar a maneira de sentir, agir e de pensar do indivíduo que a utiliza. Atualmente, está entre as drogas mais consumidas de forma recreativa no Brasil, mesmo que seu uso seja proibido¹. A Cannabis sativa é cultivada e utilizada há séculos por diferentes culturas².

Diversos países, como Portugal, Holanda e Canadá estão em processo ou já legalizaram a utilização da maconha, desta forma, este assunto passou a ser discutido em diversos países em contrapartida das políticas que criminalizam a sua utilização, uma vez que já são significativos os estudos terapêuticos relacionados à planta³.

Dentro destas pesquisas, a Cannabis se mostrou interessante para o tratamento da dor. Assim, é importante compreender a fisiologia da dor no organismo. A dor é um tipo de percepção que faz parte de um sistema denominado nociceptivo. Do ponto de vista temporal, a dor pode ser classificada como aguda ou

crônica, sendo a dor aguda a que possui uma duração limitada e a dor crônica, uma duração mais persistente⁴. A dor é captada e traduzida pelo sistema sensorial e os sinais aferentes dos nociceptores são levados ao sistema nervoso central por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A-delta e fibras C não mielinizada⁵. O processo da nocicepção, isto é, de percepção da dor, se inicia através da transdução, que acontece após o estímulo inicial, dependendo do alcance do limiar, ocorre a transmissão do estímulo através das fibras, em seguida sua modulação e por fim, ocorre a percepção da dor⁶. Dentre os canabinóides presentes na cannabis, o delta-9-tetrahydrocannabinol é o mais encontrado, sendo este um agonista parcial de receptores metabotrópicos denominados CB1, sendo este um receptor canabinóide muito abundante, junto ao CB2⁷.

Os fitocannabinóides mais estudados da *Cannabis sativa* são o Δ 9-tetrahydrocannabinol - THC e o canabidiol - CBD, o THC é relacionado a atividade psicoativa da planta além das atividades terapêuticas de analgesia, anti-inflamatória, relaxante muscular, estimulante de apetite, broncodilatador e a redução da pressão ocular⁸ e o canabidiol é mais conhecido pela sua atividade antiepiléptica além das atividades terapêuticas de ansiolíticos, antieméticos, antipsicóticos, imunomoduladores, anti-inflamatórias⁹.

O tratamento com canabinóides é apenas considerado quando há falha aos tratamentos convencionais¹⁰. O único medicamento industrializado utilizado para o alívio da dor, é indicado para dores derivadas de doenças malignas, é chamado de nabiximols, uma mistura entre THC e CBD com o nome comercial de sativex[®], aprovada em 2005 no Canadá com a indicação para dor neuropática e em 2007 para dores de câncer em adultos que mesmo utilizando opióides na maior dose toleráveis ainda sentem dor de moderada a grave, sendo estudado como adjuvante para dores consideradas intratáveis com os medicamentos disponíveis atualmente¹¹.

Metodologia

A revisão foi baseada em duas principais fontes, artigos científicos e livros relacionados ao uso medicinal da *Cannabis sativa* para dor, o sistema da dor, dor

crônica e os canabinóides.

Os artigos foram retirados de base de dados, como: SciELO, Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico, sendo pesquisado palavras chaves, como: Cannabinoids, Cannabinoids pain, THC pain, Medical Cannabinoids, Chronic pain, Neuropathic pain, “Canabinóides no Brasil, Legislação Cannabis Sativa, História da Cannabis Sativa no mundo, Physiology of Pain, Mechanism of Pain, Physiopathology of Pain, Dor Neuropathic. Os critérios para escolha dos artigos científicos foram o período de até 6 anos de publicação (no período de 2013 a 2018.), quantidade de citações e artigos recentes com relevância para o assunto. Ao todo foram selecionados 54 artigos, 43 referentes aos canabinóides e 11 relacionados à dor crônica. Após seleção de dados importantes referente ao tema foram utilizados 22 artigos como referência.

Para a obtenção das informações do consenso sobre a dor foram utilizados livros de farmacologia, como Farmacologia (Rang & Dale, 2007), Farmacologia Básica e Clínica (Katzung, 2017), Princípios da Farmacologia: A Base da Fisiopatológica da Farmacologia (Golan, 2014), Fisiologia humana: uma abordagem integrada (Silverthorn, 2017) e Manual de Farmacologia: Fisiologia na Prática Anestésica (Stoelting, 2016).

Discussão

História da *Cannabis Sativa*

As primeiras evidências do uso da *Cannabis sativa* ocorreram há aproximadamente dois mil e quinhentos anos a. C., na Ásia. Onde possivelmente era cultivada e utilizada como recurso terapêutico por curandeiros ancestrais; Além da *Cannabis sativa* ser utilizada como remédio, suas fibras eram utilizadas para fabricação de papéis e cordas, e seu óleo era extraído, pois tinha várias aplicações comerciais e era utilizado principalmente na fabricação de roupas e lubrificação de maquinários².

Por sua vez, existem duas variedades de cannabis sativa, a utilizada como fibra e a droga. O tipo fibra, conhecida como “cânhamo” é usado na confecção de cordas desde o século X na Europa e foi levado à

América através de colonizadores e, ainda hoje, é usada na confecção de vários produtos³.

Como medicamento, começou a ser usada na China há 3.000 anos no tratamento de constipação intestinal, malária, dores reumáticas e doenças femininas. Por suas propriedades psicoativas, a planta era recomendada para melhorar o sono e estimular o apetite¹. A entrada da *Cannabis sativa* na Europa se deu na época das Cruzadas, onde foi implantado o uso da *Cannabis sativa* como medicamento e pesquisadores franceses resolveram estudar os efeitos medicinais da planta².

Embora tenha se tornado uma droga ilícita no século passado a maconha já foi legalizada, na Europa, foi uma mercadoria de grande caráter econômico. Johannes Gutenberg utilizou papel feito à base de cânhamo para confeccionar as primeiras bíblias do mundo, um desses exemplares estão localizados no acervo da Biblioteca Nacional, no Rio de Janeiro. Durante a Renascença a maconha foi também um produto agrícola de grande importância na Europa. Não era reconhecida somente pelos livros feitos através do cânhamo, mas também, artistas da época utilizavam telas feitas de suas fibras para pintar suas obras.¹²

Na China, quatro mil anos a. C., o imperador Shen-Nung prescrevia a planta para o tratamento de doenças, como: malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga. Os chineses faziam referência à *Cannabis sativa* afirmando que “se ingerida em excesso poderia produzir visão de demônios e por longo tempo permitia a pessoa ter comunicação com os espíritos”².

Já na Índia, por volta de dois mil anos a. C., a maconha não tinha mais caráter estritamente medicamentoso e sim, recreativo, considerada uma planta sagrada era utilizada em ritos religiosos. Os médicos ayurvédicos da Índia a usavam para tratar dezenas de males e perturbações, entre eles diarreia, epilepsia, delírio, reumatismo, gastrite, diabetes, resfriado, anemia, etc³.

Desde a antiguidade, gregos e os romanos usavam velas e cordas de cânhamo nos navios. No século XV, era cultivado nas regiões de Bordéus e da Bretanha, na França, em Portugal e na África, o cânhamo era destinado à fabricação de cordas, cabos, velas e material de vedação dos barcos, que inundavam com frequência em longas navegações. O produto obtido de suas

fibras, dotado de rigidez e elasticidade, proporcionaram às caravelas uma enorme velocidade. O cultivo de cânhamo em Portugal tomou grandes proporções na época das Grandes Descobertas, pois fornecia o material das embarcações portuguesas. Decreto do rei D. João V, de 1656, comprova que o incentivo à produção de maconha era uma política de Estado¹².

A vinda da *Cannabis sativa* no Brasil se deu pelos escravos africanos na época da descoberta, por volta do ano de 1500, e seu uso era apenas para fins recreativos, uma vez que se desconhecia seu potencial terapêutico. A planta era conhecida pelos escravos como cânhamo da Índia. O surgimento do nome “maconha” se deu por meio do anagrama “cânhamo” onde há todas as letras para a formação da palavra maconha. Na metade do século XIX chegou ao Brasil a notícia do uso medicinal da maconha. Todavia, na década de 1930, começou a repressão da maconha, foi proibido desde seu plantio até o seu consumo, pelo Decreto-Lei N°891, de 25/11/1938 “Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes”².

Um documento oficial emitido pelo governo brasileiro ementa que teria sido introduzida a planta no Brasil após 1549, por negros escravos e as sementes de cânhamo teriam sido trazidas através de bonecas de pano. Progressivamente, com o passar dos anos, o uso não medicinal da planta cresceu entre os escravos, alcançando também os índios brasileiros, que passaram a praticar seu cultivo para o uso recreativo. Com sua popularização no século XVII, o vice-rei de Portugal passou a enviar sementes de maconha para que se cultivasse a planta em larga quantidade devida à sua importância como produtora de fibra, matéria prima utilizada para confeccionar as velas das caravelas; além disso, no século XIX, estimuladas por prescrições médicas, algumas farmácias brasileiras comercializavam a venda de cigarros de maconha no país para fins terapêuticos. Os cigarros foram utilizados para o tratamento de diferentes enfermidades, como a bronquite, asma e insônia. Além do mais, para os pacientes que buscavam por efeitos hipnóticos e sedativos era recomendado o extrato fluído¹.

O canabidiol (CBD), composto da *Cannabis sativa* foi isolado a partir do extrato da maconha na década 1940; Na década de 1960 o canabidiol (CBD) teve a sua estrutura química elucidada pelo grupo do pro-

fessor Raphael Mechoulam, de Israel; Todavia, os avanços tecnológicos nas áreas de Química e Farmacologia têm permitindo a realização de estudos mais abrangentes sobre a *Cannabis sativa*, a qual tem se mostrado eficaz no tratamento de muitas patologias, e isso têm contribuído para aceitação da utilização terapêutica da maconha².

A proibição da *Cannabis Sativa* no Brasil e no mundo

Foi realizada pela Sociedade das Nações, em Haia, em 1912 a Convenção Internacional Ópio, a primeira ação internacional de caráter a promover uma determinada proibição relacionada à produção, distribuição e consumo de algumas substâncias psicoativas; esta convenção sugeriu que os Estados signatários examinassem a possibilidade de criminalização da posse de ópio, morfina, cocaína e seus derivados. Assim, no Brasil em 1921 entrou em vigor o Decreto nº 4294 “Estabelece penalidades para os contraventores na venda de cocaína, ópio, morfina e seus derivados”. Em 1931, foi realizada a Convenção de Genebra, que regulamentou as convenções anteriores. Nela, a criminalização não chegou a ser imposta, mas já havia avançado no pretexto de uma ideologia proibicionista.¹²

Nessa mesma década (1930), quando se entrelaçou o consumo dessa planta ao consumo de droga, surgiram várias campanhas em jornais contra a maconha. As notícias afirmavam que, após o consumo dessa droga, importantes células cerebrais (neurônios) morriam, além disso, o consumo fazia com que as pessoas cometessem crimes e provocava raiva. Devido à repercussão dessas notícias em jornais de grande influência e circulação no Brasil, os deputados, no ano de 1934, votaram na proibição do cultivo, da venda e do uso da maconha¹. Esse relato foi documentado por Lucena (1934, p.1):

[...] já dispomos de legislação penal referente aos contraventores, consumidores ou contrabandistas de tóxico. Aludimos à Lei nº 4.296 de 06 de julho de 1921 que menciona o haschich. No Congresso do ópio, da Liga das Nações Pernambuco Filho e Gotuzzo conseguiram a proibição da venda de maconha (grifo do autor). Partindo daí deve-se começar por dar cumpri-

mento aos dispositivos do referido Decreto nos casos especiais dos fumadores e contrabandistas de maconha¹

Em 1937, o Congresso Americano votou pela Lei de Impostos sobre a Maconha, que proibia o cultivo, a posse e a distribuição, sob a influência de Harry Anslinger, um dos críticos mais ferrenhos à maconha. Esta lei provocou repúdio da classe médica e científica da época, que a acharam exagerada, pois com a proibição, não se poderia mais fazer experimentos para saber seus reais benefícios e malefícios³.

Em 1940, foi vigorado um novo Código Penal. A ONU dirigiu três convenções da ONU contra drogas ilícitas: Convenção Única sobre entorpecentes (1961), Convenção das Nações Unidas contra o tráfico ilícito de entorpecentes e substâncias psicotrópicas e o Convênio sobre substâncias psicotrópicas (1971). Em 1968, durante a ditadura militar, por meio do Decreto -Lei nº 385 o usuário de substâncias ilícitas foi comparado ao traficante, foi atribuído a ambas penas idênticas. Em 1971, foi editada a Lei nº 5726, que mantinha esta equiparação e trazia medidas ainda mais repressivas, tais como o oferecimento de denúncia. Esta situação de exceção análoga ao que o regime militar também fazia por meio da Lei de Segurança Nacional, pela qual qualquer policial, sem ordem judicial, podia prender uma pessoa e deixá-la incomunicável com sua família ou advogado por trinta dias, renováveis através apenas de uma comunicação ao juiz, por mais trinta¹².

Foi durante a ditadura que as leis que temos atualmente foram ganhando forma. Assim, em 1976, com a aprovação da Lei 6.368/76, punia-se, inclusive, quem saísse à rua vestindo uma camisa com estampa de uma folha de cannabis³.

Em 1976, vigorou a Lei nº 6368, que diferencia o traficante do usuário, foi vigorado até 2002, quando foi sancionada a Lei nº 10409, onde passou por diversos vetos e acabou perdendo seu sentido. Durante seu mandato na Presidência do Brasil, Fernando Henrique Cardoso não fez alterações na legislação de drogas, à medida que se afirmou da Lei 10.409/2002. Seu sucessor, Lula, em agosto de 2006, sancionou a Lei 11343, que acabou com a penalidade de encarceramento para os usuários e cultivadores de maconha. Os artigos nº 12 e nº 16 da Lei nº 6368/76 vigoraram

até 2006 quando foram revogados pela Lei nº 11343. Entretanto, houveram tantos vetos que a Lei nº 10409, continuou em vigor¹².

Segundo levantamento nacional, realizado no ano de 2012, a maconha é a droga ilícita mais consumida no Brasil. Entre as drogas ilícitas e lícitas é a terceira substância mais usada, ficando atrás do álcool e do tabaco. Estima-se que 1,5 milhões de pessoas usam diariamente a maconha no país¹.

O Controle de drogas no Brasil é regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que é quem determina se uma determinada substância é uma droga lícita ou ilícita. Como bem sabe-se, maconha faz parte das substâncias proscritas no Brasil, isto é, proibida, através da portaria n. 344, de 12 de maio de 1998³.

Em maio de 2012, o Supremo Tribunal Federal, no Habeas Corpus nº 104339, declarou parte do artigo nº 44 da Lei nº 11343, que proíbe a concessão de liberdade provisória nos casos de tráfico de substâncias entorpecentes¹².

Paralelamente ao crescente consumo dessa droga, houve um expressivo avanço científico nesta área, a partir de estudos desenvolvidos nas áreas de Psicobiologia e Toxicologia. Importantes descobertas acerca da maconha e de seus componentes, assim como de suas ações, têm sido elucidadas nos últimos anos; popularmente conhecida como erva, baseado, haxixe e/ou skunk, essa droga psicotrópica atua diretamente no cérebro, provocando algumas alterações no comportamento humano, como euforia, sonolência, sentimento de felicidade, perda de coordenação motora, aceleração do coração, perda de equilíbrio, fome, olhos vermelhos e outras características¹.

Em 2002, na tentativa de revogar a Lei 6.368/76, foi proposta outra disposição legal (Lei 10.409) que, devido aos inúmeros erros e inconstitucionalidades, teve apenas sua parte processual aprovada e enunciados de ordem material vetados, permanecendo a lei de 1976³.

Com o vigor da Lei nº 11.343, de agosto de 2006, houve a revogação das duas leis anteriores, trazendo diversas mudanças, além de um texto mais claro, cujo capítulo Disposições Preliminares no artigo 1º, parágrafo único expõe o conceito de drogas, a saber: “Parágrafo Único. Para fins desta Lei, consideram como

drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em Lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União”; essa lei aplica-se ao uso da maconha, pois diversos estudos comprovam que os critérios atuais de dependência se referem adequadamente à dependência da maconha e outras drogas; Ainda neste sentido, o risco de ficar dependente dessa droga aumenta conforme o uso prolongado¹.

Uma das mudanças observadas na Lei nº. 11.343/06 encontra-se no artigo 33, que buscou diferenciar o usuário do traficante, quando o legislador apresentou distintos conceitos e punições para cada um deles. Sendo assim, ao traficante aplica-se uma pena mais rígida que está no capítulo “Dos Crimes”, expressa no artigo 33, como:

Artigo 33. Importar, exportar, remeter, preparar, produzir, fabricar, adquirir, vender, expor à venda, oferecer, ter em depósito, transportar, trazer consigo, guardar, prescrever, ministrar, entregar a consumo ou fornecer drogas, ainda que gratuitamente, sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar: Com pena de reclusão de 5 (cinco) a 15 (quinze) anos e pagamento de 500 (quinhentos) a 1.500 (mil e quinhentos) dias/multa¹³.

O objetivo dessa lei foi coibir o tráfico, isto é, diferenciar o traficante do usuário, uma vez que o último deve ser entendido como alguém que necessita de tratamentos e o primeiro, como um indivíduo que deve ser submetido a penalidade por fazer parte do crime organizado¹.

Legalização da *Cannabis Sativa* no mundo

A comercialização legal da maconha em alguns países do mundo já é uma realidade. Países como Estados Unidos da América (EUA - alguns estados), Uruguai, Israel, Holanda, Canadá, Portugal, entre outros, depois de grandes discussões, permitiram que a planta fosse legalmente comercializada, principalmente para fins medicinais. O Uruguai foi reconhecido como o primeiro país no mundo em que o Estado controla diretamente a venda ao consumidor¹.

Durante alguns anos a maconha estava criminalizada, mas em 1996 na Califórnia, EUA, legalizou seu uso terapêutico, mais tarde, dezoito estados norte-a-

americanos tomaram a mesma decisão¹⁴.

Os Estados Unidos da América (EUA) são um dos países mais avançados em relação à legalização da maconha, pois já são 22 estados em que o consumo da planta é totalmente liberado, podendo ser utilizada de várias formas, dentre elas, destacam-se o uso recreativo e para fins terapêuticos. De fato, a principal influência para a legalização da maconha nesses estados foi o alto potencial que essa planta tem para o tratamento de doenças graves. Por tratar diversas doenças, a demanda do produto tornou-se elevada e cada vez mais pessoas utilizam esse método terapêutico. Cabe ressaltar que, diante dessas circunstâncias, os pacientes somente adquirem a droga com a prescrição médica¹.

Em 2003, o Canadá se tornou o primeiro país do a legalizar a utilização da cannabis para fins medicinais. Antes dele, a Holanda já havia liberado em 1976, o uso para fins recreativos. Mas foi somente em 10 de dezembro de 2013 em que o Uruguai legalizou de forma completa o mercado da maconha (produção, a distribuição e venda) sob comando do Estado¹⁴.

Outro objetivo que se tem com a legalização da maconha é o enfraquecimento do tráfico e a diminuição da violência. Nos EUA houve uma queda nos índices de criminalidade nos últimos anos. Por outro lado, o tráfico de drogas é um grande problema difícil de conter, pois existe ainda uma imensa comercialização de vários outros tipos de drogas. Estima-se que a *Cannabis sativa* é o segundo maior cultivo nos EUA, perdendo apenas para o cultivo de grãos. Com isso, o referido país espera retirar em torno de 10 bilhões de dólares dos cartéis com a arrecadação de impostos sobre o produto, e o dinheiro poderá ser investido em outros setores, como: saúde, educação e lazer¹.

A iniciativa da legalização foi proposta no início de 2012 pelo então presidente do Uruguai José Mujica, junto a uma série de medidas para frear o aumento da insegurança pública e desencorajar a violência associada ao narcotráfico. O projeto concede ao governo o controle e a regulamentação da importação, cultivo, colheita, distribuição e comercialização da maconha e de seus derivados. No Uruguai, segundo as autoridades, há 128.000 consumidores de maconha, embora as associações de consumidores calculam que este número alcance os 200.000¹⁴.

O Uruguai é outro exemplo em relação aos impactos da regularização da maconha. Em 23 de dezembro de 2013, o então presidente uruguaio, José Mujica, assinou a lei que regulariza o consumo e o cultivo da droga, mesmo com a maioria da população sendo contrária; O principal motivo que levou Mujica a regularizar o uso, comércio, etc. da droga foi a intenção de reduzir o narcotráfico. O então presidente do Uruguai comentou que “O que a gente vem fazendo em matéria de repressão às drogas não deu resultado. Não se pode tentar mudar fazendo sempre a mesma coisa”; além disso, o Uruguai espera diminuir a violência e, com a arrecadação de impostos sobre o produto, investir em outros setores. Sendo assim, as expectativas são boas visto que nos primeiros anos não houve uma explosão no consumo e o Estado tem sido efetivo no controle dessa situação¹.

Diferente da Holanda, onde a venda de maconha foi permitida em certas condições, outros países descriminalizaram apenas seu consumo, mas seguiram com a 28 ilegalidade da venda. É o caso de Portugal, que em 2001 deixou de considerar um crime o uso de drogas¹⁴.

Na Holanda, o caminho escolhido foi “legalizar” o consumo, em baixas quantidades e em locais monitorados, conhecidos como coffee shops. A ideia foi liberar a comercialização da maconha para separar o consumo das drogas leves (assim é classificada a maconha) das consideradas pesadas, como a heroína. A intenção seria a de proteger os jovens holandeses e, de fato, isso tem dado certo. A Holanda tem um dos menores índices de consumo da cocaína e heroína na Europa, além de reduzido número de usuários da maconha. Os turistas são os que mais consomem a maconha no país¹. Cabe ressaltar que, devido aos acordos internacionais firmados, a Holanda não poderia legalizar a maconha e assim continua. Como relata Burgierman (2011, p. 1):

[...] surgiu uma solução pragmática: a maconha não seria ilegal nem legal; ela seria “gedogen”. “Gedogen” é uma palavra de origem holandesa que não tem tradução para o português. Diz-se algo ilegal, mas tolerado por um bem maior. A maconha não foi legalizada, mas também, ninguém seria preso por utilizar. Assim, como no Uruguai que escolheu pela regularização da maconha ao invés de sua legalização, a Ho-

landa também busca no comércio legal dessa droga vantagens econômicas e sociais¹⁵.

Esse processo diferenciado foi relatado no livro de Burgierman (2011, p. 1):

Um dos motivos pelos quais a Holanda agiu diferente dos Estados Unidos e de outros países europeus foi o fato de ser uma nação muito mais homogênea, sem tantas misturas étnicas. Enquanto nos Estados Unidos negros e mexicanos fumavam a maconha [...] na Holanda a flor da cannabis era apreciada por jovens loirinhos, etnicamente idênticos aos filhos de políticos. Com isso, ficou mais difícil demonizar a droga. Ficou claro que eles não eram perigosos, que muitos eram ativos, estudiosos, trabalhadores, e que as penas eram excessivas. Apesar do comércio nos coffee shops, o plantio e uso fora desses estabelecimentos são considerados ilegais. Diante disso, os comerciantes têm sofrido com as novas adequações impostas pelo governo e o assunto ainda é intensamente debatido¹⁵.

Por outro lado, em Israel, a maconha é proibida. Entretanto, nos últimos anos, ela tem sido liberada para o uso como medicamento, o que permitiu a cerca de 20 mil pessoas terem acesso a essa droga. Com isso, a maioria da população é a favor da legalização da maconha, pois nos últimos anos a planta tem sido muito importante no tratamento de muitas pessoas; os resultados iniciais das consequências da legalização da maconha apontam benefícios sociais e econômicos aos países que decidiram pela legalização, seja ele comercial ou legalização de plantio e uso. Entretanto, cabe destacar que, para fins terapêuticos, o rigor sobre o ciclo da maconha, desde a produção até a administração/venda ao paciente, é maior e sob vigilância constante¹.

As populares “Marchas da Maconha” são frequentes no Brasil, com a finalidade de pedir a legalização da droga. Seu uso pessoal não é considerado crime, já o transporte e a comercialização, sim. Grandes debates são recorrentes a esse cenário, mas cabe ao juiz tal decisão, dando margem para subjetivismos e, por consequência, erros. O país tem como principal figura política a favor do “fim da guerra às drogas” o ex-presidente Fernando Henrique Cardoso¹⁴.

No Brasil, como previamente explanado, os pri-

meiros passos em direção à legalização da maconha foi a autorização da importação de seus derivados (canabidiol e THC), para fins terapêuticos, sob orientação médica. Além disso, já foi estipulado o desenvolvimento de estudos que garantem a segurança farmacológica desses produtos, bem como foi solicitado a retirada do THC da lista de substâncias proibidas no Brasil. Entretanto, muito se questiona sobre a capacidade legislativa do país em permitir sua completa legalização¹.

Dor

A dor é um mecanismo que envolve inúmeros processos fisiológicos, cognitivos e emocionais, que interferem na qualidade de vida do indivíduo.⁴ A principal função da dor no organismo é funcionar como um sinal de alerta, ativando respostas protetoras, como forma de minimizar possíveis danos teciduais.¹⁶ É um tipo de percepção que faz parte de um sistema complexo, denominado sistema nociceptivo, que compõe um conjunto de mecanismos responsáveis pelo controle da homeostase. Do ponto de vista temporal, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica.¹⁷ A dor aguda pode ser definida como dor de início recente e de duração limitada, já a dor crônica é caracterizada como persistente, isto é, possui duração além do período esperado e está geralmente associada à destruição tecidual, de difícil identificação temporal e causal podendo gerar diversos estágios patológicos. O sistema sensorial consiste em células receptoras sensoriais que recebem estímulos do ambiente e conduzem as informações dos receptores ao encéfalo ou à medula espinal.¹⁶

O processo da nocicepção possui quatro etapas, dentre elas a transdução, que ocorre após o estímulo inicial, os nociceptores transformam o estímulo em potencial de ação. A transmissão, isto é, abrem os canais de sódio nos neurônios pós-sinápticos e logo em seguida ocorre a modulação, ou seja, o potencial de ação, que percorre em direção ao sistema nervoso central via aferente. O potencial de ação segue para a medula espinal, onde o estímulo é regulado, aumentando ou reduzindo o sinal inicial e por fim, a percepção, uma vez que o estímulo é expressado nos centros superiores ele é enviado ao órgão efetuator.⁶

Os receptores da dor são conhecidos como noci-

ceptores, esses receptores captam o estímulo e traduzem em potencial de ação, que percorrem por um neurônio até chegar no corno posterior da medula espinal. A via aferente primária que conduz a informação a partir destas terminações nervosas consiste em dois principais tipos de inervação: fibras C não mielinizadas e fibras A-delta mielinizadas.⁴ A fibra A-delta mielinizadas, possui uma resposta mais rápida e localizada, geralmente faz conexão com apenas um neurônio, já a fibra C não mielinizadas possui uma resposta mais lenta e difusa, se conectam com diversos neurônios, sem focar somente no estímulo inicial, sua duração é mais prolongada. São receptores de alto limiar para estímulos mecânicos e térmicos. Quando o receptor sensorial é estimulado, abrem os canais de sódio, entra sódio e ocorre a despolarização dos receptores sensoriais. A despolarização da membrana causa o potencial de ação. A regulação da dor é graduada, isto é, quanto maior o estímulo, maior a resposta. Desta forma, se não atingir o limiar, não ocorrerá potencial de ação.⁵

Dentre os canabinóides presentes na cannabis, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) é o mais encontrado, apresentam ação no sistema nervoso central tanto psicomotoras quanto depressoras. O THC origina de forma espontânea o canabinol e o canabidiol e é o canabinóide mais psicoativo encontrado na cannabis, é um agonista parcial de CB1, acoplado à proteína G.⁷

Os receptores canabinóides mais conhecidos são: CB1 e CB2. Receptores CB1 são expressos em diversas regiões do cérebro são localizados em terminais de neurônios pré-sinápticos já CB2 são expressos geralmente na periferia.¹⁸ São receptores metabotrópicos, isto é, são acoplados à proteína G, ou seja, agonistas se ligam aos receptores e os mesmos modificam sua conformação interna, por processo inibitório, ocorre a diminuição da excitação das células nervosas, através da inibição do adenilato ciclase.⁷

São receptores metabotrópicos do tipo Gi/G0, isto é, esse tipo de receptor mantém adenilato ciclase inativa pela subunidade alfa, desta forma, não transforma adenosina difosfato em AMP cíclico. Assim, ocorre um aumento na concentração de AMP cíclico no meio intracelular, ocorre a diminuição da taxa de ativação proteína quinase e assim, diminuição dos efei-

tos intracelulares. As outras subunidades da proteína G (beta/gama), abrem os canais de potássio e causam uma hiperpolarização, isto é, sai potássio do interior das células, diminuindo assim, a atividade celular.¹⁹

Dor Crônica

Dor crônica é caracterizada como uma dor persistente que não possui função fisiologia de alerta da dor aguda que permanece ou é recorrente por pelo menos 3 meses. A dor crônica pode ter várias classificações como a dor crônica primária que não está associada a uma causa específica, a dor crônica oncológica, causada pelo próprio câncer ou pelo seu tratamento, dor pós traumática ou pós cirúrgica, quando a dor permanece por mais de 3 meses após o procedimento ou após uma lesão tecidual, a dor crônica neuropática, causada por lesões no Sistema nervoso entre outras.²⁰

No Brasil estima-se que de 28 a 41% da população sofra de algum tipo de dor crônica. Em um estudo realizado em 2012, com mais de 1500 pacientes, usando o questionário DN4 foi estimado que 42% da população do estudo sofriam de dor crônica, das quais 10% são de dor neuropática, percentuais maiores do que encontrados na França (6,9%) e Reino Unido (8%) em estudos populacionais com o mesmo questionário.²¹

A dor neuropática é resultante de uma lesão no sistema nervoso periférico ou central, podendo ser causadas por doenças como a diabetes, o câncer e distúrbios imunológicos, além de outras causas como acidentes, AVC ou cirurgias. A condição é debilitante e muitos indivíduos apresentam falha com as terapias atuais, necessitando o desenvolvimento de novas terapias de primeira linha ou adjuvantes.²² Essa lesão acontece principalmente em áreas somatossensoriais, sistema que obtém informações do corpo, que pode ocasionar o aumento da resposta ao estímulo da dor, chamado de hiperalgésica, ou ter uma resposta dolorosa a um estímulo que normalmente não causa dor, chamado de alodinia.²⁰

Fitocanabinóides

A *Cannabis sativa* é uma das drogas de abuso mais utilizadas no mundo, apesar dessa imagem negativa o seu uso medicinal vem aumentando, o seu metabólito principal que está relacionado com o seu efeito medi-

cinal são os fitocanabinóides, usados para tratamento e alívio de sintomas.²³

O gênero cannabis possui diversas espécies dentre as quais as mais relevantes são a *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*, ambos pertencente a família cannabaceae.²⁴

A cannabis possui mais de 60 fitocanabinoides farmacologicamente ativos (HILL, 2015), o fitocanabinóides relacionado a atividade psicoativa da cannabis é chamado de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), porém também foi constatado que apresenta ações farmacológicas como propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, relaxante muscular, estimulante de apetite, broncodilatador e a redução da pressão ocular⁸, outro fito canabinóide relacionado ao efeito farmacológico é o canabidiol, relacionados a efeitos ansiolíticos, antieméticos, antipsicóticos, imunomoduladores, anti-inflamatórias entre outras.⁹ A cannabis psicoativa, ou seja, que possui maior quantidade de THC do que canabidiol, é chamada de maconha e a cannabis que possui maior quantidade de canabidiol do que THC é chamada de cânhamo industrial.²⁴

Os fitocanabinóides atuam nos receptores de canabinóides presentes por todo o organismo humano, assim como os endocanabinoides, esses receptores são classificados como CB1 e CB2, ambos são acoplados à proteína G, e uma de suas ações é inibir a liberação de neurotransmissores, agindo diretamente, como a dopamina, acetilcolina, glutamato afetando outros receptores indiretamente como os opióides e de serotonina. Os receptores CB1 estão localizados no cerebelo, córtices de associação, gânglios da base, hipocampo, medula espinhal e nervos periféricos, enquanto os receptores CB2 estão localizados nas células do sistema imunológico.¹⁰ Os efeitos relacionados ao canabidiol parece não se relacionar somente com os receptores canabinóides, permanecendo desconhecidos seus mecanismos de ação.⁸

Pesquisas voltadas ao tratamento da dor neuropática demonstram que canabinóides endógenos poderiam modular a dor por receptores CB1, uma vez que os canabinóides endógenos atuam como mensageiros sinápticos retrógrados, isto é, são liberados por neurônios pós-sinápticos e seguem um percurso de volta através das sinapses, ativa CB1 e suprimem a liberação de neurotransmissores. Essa supressão pode ser

transitória ou a longo prazo. (Por esse mecanismo os canabinóides podem afetar a percepção da dor).¹⁸ Já antagonistas podem intensificar a dor ao remover os tónus endocanabinóide.¹⁹ Estudos apontam que a *cannabis sativa* apresenta efeitos relevantes na redução de dores, como as associadas à esclerose múltipla, sem grandes efeitos adversos.⁷ Comparados aos opióides, os canabinóides possuem um risco menor de efeitos adversos, apesar de seu alto potencial de dependência física e psíquica.²⁵

Atualmente os tratamentos utilizando a cannabis restringe-se ao tratamento de emese ocasionada por quimioterapia, indutor de apetite em pacientes com AIDS/HIV e contra a espasticidade causada pela esclerose múltipla em adultos.⁹

Uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor

O tratamento com canabinóides não é o de primeira escolha, sendo apenas considerado quando há resistência aos tratamentos convencionais¹⁰.

O efeito contra a dor ocasionado pelos canabinóides são relacionados a sua ação da transmissão ascendente e descendente da dor, mediado pelo receptor CB1 presente nos nervos periféricos, medula espinhal e cérebro²⁴. Apesar do conhecimento de sua ação nos receptores canabinóides, sabe-se que os fitocanabinóides possuem outros alvos²⁶.

O THC foi relacionado a uma ação central dissociativa para o alívio da dor, influenciando na hiperalgias causada pela capsaicina, atuando na amígdala podendo ter ação nos componentes sensoriais e afetivos da dor²⁷. Foi evidenciado recentemente que há grande quantidade de receptores CB1 na área frontal límbica em relação a sua concentração nas áreas somatossensoriais do córtex humano, essa evidência sugere que o THC pode exercer influência nos aspectos emocionais da dor. Além de que a supressão da atividade da amígdala foi relacionada com a atenuação da analgesia por meio de agonista de CB1, relacionando a amígdala na ação dos canabinóides na analgesia²⁸.

Alguns estudos sugerem que o THC pode aumentar o efeito analgésico dos opióides, agindo nos receptores opióides Kappa e delta, além de estar relacionado diretamente com a síntese e liberação de opióides

endógenos²⁹.

Em modelos experimentais com camundongos o THC além da analgesia também foi relacionado a efeitos adversos clássicos dos canabinóides como sedação, catalepsia, redução da locomoção e hipotermia, porém apresenta uma janela terapêutica maior que os canabinóides sintéticos, sendo considerado um ED₅₀ 5–6, ou seja, precisa-se de uma dose 5 a 6 vezes maior do que a utilizada para analgesia para se começar a ver os efeitos adversos, enquanto os sintéticos não possuem janela²².

Estudos sobre a dor neuropática e inflamatória demonstrou ação do receptor CB₂ para a antinocicepção, que ao ser estimulado por agonistas seletivos suprime a atividade neural no corno dorsal, por meio da redução da atividade da fibra C e envolvimento com neurônios de uma grande área dinâmica²⁷.

O canabidiol atua em vários receptores não canabinóides, portanto é considerada uma substância que atua em múltiplos sistemas de receptores³⁰. O efeito do canabidiol (CBD) foram relacionadas parcialmente a sua ação sobre o receptor CB₂, além dos outros tipos de sistema de receptores importantes para a sua atividade. Estudos de modelo experimental em animais sugerem que o CBD também possui ação analgésica, porém a metade exercida pelo THC, mas sem oferecer os efeitos colaterais clássicos dos canabinóides, observando assim uma grande janela terapêutica, e uma melhora na eficácia da analgesia pelo tratamento prolongado²².

O único medicamento industrializado utilizado para o alívio da dor, é indicado para dores derivadas de doenças malignas, é uma mistura entre THC e CBD, chamado de nabiximols, e com o nome comercial de sativex®, aprovada no Canadá em 2005 com a indicação para dor neuropática e em 2007 para dores de câncer em adultos que mesmo utilizando opióides na maior dose toleráveis ainda sentem dor de moderada a grave, sendo estudado como adjuvante para dores consideradas intratáveis¹¹.

Muitos estudos com o sativex® vem tentando demonstrar a modulação do CBD sobre o THC, assim diminuindo seus efeitos indesejáveis como a psicoatividade. Os estudos relacionados com o sativex® sugerem eficácia na redução da dor e da alodinia, e demonstram alta tolerabilidade e efeitos adversos

considerados de leves a moderados, que não prejudicam significativamente as atividades do cotidiano²².

Conclusão

Apesar das evidências presentes, medidas regulatórias para segurança e eficácia devem ser discutidas para a introdução de novos medicamentos à base de Cannabis e seus canabinóides ao mercado farmacêutico.

Referências Bibliográficas

1. SILVA, Thiago Henrique; SOUSA, Árlen Almeida; ROQUETTE, Maria Luiza; BALDO, Thais de Oliveira: **A legalização da maconha e os impactos na sociedade brasileira**: Revista Humanidades, v. 6, n. 2, jul. 2017.
2. OLIVEIRA, Kauanna Lamartine; LIMA, Thais Paula: **Cannabis Sativa: Potencial terapêutico**: 2016. 30f. Trabalho de conclusão de curso - Faculdade São Lucas, Porto Velho, 2016.
3. SILVANO, Marcele: **Da possibilidade da descriminalização e da legalização da maconha no Brasil e suas consequências**: 2014, 67f. Trabalho de conclusão de curso-Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, 2014.
4. ALVES, José Edgard de Oliveira et al. **Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia peri operatória em pequenos animais**: Acta Biomédica Brasiliense, v. 8, n. 1, p.56-68, 21 jul. 2017. Universidade Iguazu - Campus V. <http://dx.doi.org/10.18571/acbm.122>.
5. SILVERTHORN, Dee Unglaub: **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
6. DISSANAYAKE, D.w.n; DISSANAYAKE, D.m.d: **The physiology of pain: an update and review of clinical relevance**. Journal of The Ceylon College of Physicians, v. 46, n. 1-2, p.19-23, 12 maio 2016. Sri Lanka Journals Online (JOL): <http://dx.doi.org/10.4038/jccp.v46i1-2.7740>.
7. RANG, h. p.; DALE, M. M.; RITTER, j. m: **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
8. ROBSON, P. J: **Therapeutic potential of cannabinoid medicines**. *Drug Testing and Analysis*: v.

- 6, n. 1-2, p.24-30, 4 set. 2013. Wiley: <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1529>.
9. ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean-François; GUERRIERO, Gea: **Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecule**. *Frontiers in Plant Science*, v. 7, p.1-17, 4 fev. 2016. Frontiers Media SA: <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.
10. HILL, Kevin P: **Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems**. *Jama*, v. 313, n. 24, p.2474-2483, 23 jun. 2015. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6199>.
11. DARKOVSKA-SERAFIMOVSKA, Marija et al: **Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases**. *Journal of Pain Research*, v. 11, p.837-842, abr. 2018. <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s160556>.
12. BARROS, André. PERES, Marta. **Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas**. *Revista Periferia*, v. III, 2013. Disponível em: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/periferia/article/viewFile/3953/2742> Acesso em: 20 jul. 2018.
13. BRASIL. Lei nº 11.343, de 26 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. **Lei Nº 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Brasília.
14. OVIEDO, Guilherme Kanning. **Legalização da maconha: o caso do uruguai e seus impactos socioeconômicos no país**. 2015, 39f. Trabalho de conclusão de curso-Universidade federal do Paraná, Curitiba, 2015.
15. BURGIERMAN, D. R. O fim da guerra: a maconha e a criação de um novo sistema para lidar com as drogas. São Paulo: Leya, 2011.
16. JANEIRO, Inês Margarida Inácio. **Fisiologia da dor**. 2017. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.
17. GOMEZ, Rosane; TORRES, Iraci Lucena da Silva. **Farmacologia Clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
18. KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017.
19. GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
20. TREEDE, Rolf-detlef et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, p.1003-1007, mar. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>.
21. POSSO, Irimar de Paula; PALMEIRA, Cláudia Carneiro de Araújo; VIEIRA, Érica Brandão de Moraes. **Epidemiology of neuropathic pain**. *Revista Dor*, v. 17, p.11-14, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160039>.
22. CASEY, Sherelle L.; ATWAL, Nicholas; VAUGHAN, Christopher W.: **Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model**. *Pain*, v. 158, n. 12, p.2452-2460, dez. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001051>.
23. MCLEOD, Scott A.; LEMAY, Jean-françois: **Medical cannabinoids**. *Canadian Medical Association Journal*, v. 189, n. 30, p.2456-2473, 30 Jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.161395>.
24. BARON, Eric P.: **Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been Headache**. *The Journal of Head and Face Pain*, v. 55, n. 6, p.885-916, 25 maio 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12570>.
25. STOELTING, Robert K.: **Manual de farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
26. MARZO, Vincenzo Di; PISCITELLI, Fabiana. **The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids**. *Neurotherapeutics*: v. 12, n. 4, p.692-698, 14 ago. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>.
27. FINE, Perry G.; ROSENFELD, Mark J.: **Cannabinoids for Neuropathic Pain**. *Current Pain and Headache Reports*: v. 18, n. 10, p.1-15, 28 ago. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-014-0451-2>.

28. LEE, Michael C. et al: **Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception.** *Pain*, v. 154, n. 1, p.124-134, Jan. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.09.017>.

29. JENSEN, Bjorn et al. **Medical Marijuana and Chronic Pain: A Review of Basic Science and Clinical Evidence.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 19, n. 10, p.1-9, 1 set. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-015-0524-x>.

30. DEVINSKY, Orrin et al. **Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders.** *Epilepsia*, [s.l.], v. 55, n. 6, p.791-802, 22 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12631>.