



CANNABIS MEDICINAL E A DOR CRÔNICA

MEDICINAL CANNABIS AND CHRONIC PAIN

CANNABIS MEDICINAL Y DOLOR CRÓNICO

Vitor Luiz Back Teló¹ ; Ricardo Babinski Bregonde² ; Melina Branco Behne³ ;
Sara Raquel Garcia de Souza⁴ 

⁴Docente de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Francisco Beltrão-PR, Brasil

¹Médico, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Francisco Beltrão-PR, Brasil; ²Discente de Medicina,

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Francisco Beltrão-PR, Brasil; ³Docente de Medicina,

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Francisco Beltrão-PR, Brasil;

*Autor Correspondente: vitorlbtelo@hotmail.com.

Recebido: 20/03/2025 | Aprovado: 31/03/2025 | Publicado: 04/04/2025

Resumo: A cannabis (*Cannabis sativa* L.) é uma planta arbustiva e dioica usada há mais de 5000 anos como medicamento. Foi usada como anestésico em preparados com vinho mais de 1600 anos antes do surgimento das técnicas modernas de anestesia na Europa. Possui mais de 750 compostos orgânicos, dos quais mais de 100 são considerados canabinóides, dando-se destaque ao THC e CBD, encontrados em maior quantidade e que possuem mais atividade sobre os sistemas orgânicos, sendo apenas o THC psicoativo. A cannabis pode ser usada para o tratamento de muitas doenças devido à versatilidade de seus efeitos, atuando como analgésico, anti-inflamatório, antiemético e estimulador de apetite, sendo a ação analgésica o foco deste trabalho. A dor é definida como uma desagradável experiência sensorial atrelada ou não a uma lesão tecidual, sendo considerada crônica quando perdura por mais de três meses. É causa líder de absentismo laboral e importantíssima causa de prejuízo econômico, tanto pelo absentismo quanto pela redução da produtividade. Algumas das mais comuns são a fibromialgia, enxaqueca, dor associada a neoplasias e dor neuropática como em doenças neurodegenerativas tal qual esclerose múltipla, ou em sequelas de traumas a fibras nervosas, todas têm a cannabis como opção terapêutica. Apesar dos benefícios, a cannabis não é universal, tendo suas contraindicações como qualquer outro medicamento. É de suma importância a continuidade dos estudos clínicos randomizados e controlados para delinear mais precisamente quais condições patológicas realmente se beneficiam do uso da planta.

Palavras-chave: CBD. Fitocanabinoide. Maconha medicinal. THC.

Abstract: Cannabis (*Cannabis sativa* L.) is a dioecious shrubby plant whose medicinal use goes back more than 5,000 years. It was used as an anesthetic in wine preparations more than 1,600 years before the advent of modern anesthetic techniques in Europe. The plant has more than 750 organic compounds, of which more than 100 are considered cannabinoids, especially THC and CBD, which are found in larger quantities and have more activity on the organic systems, with only THC being psychoactive. Cannabis can be used for the treatment of many diseases due to the versatility of its effects, acting as an analgesic, anti-inflammatory, antiemetic, and appetite stimulant, its analgesic action being the focus of this work. Pain is defined as an unpleasant sensory experience linked or not to a tissue lesion, being considered chronic when it lasts for more than three months. It is the leading cause of work absenteeism and an important cause of economic loss, both by absenteeism and reduced productivity. Some of the most common forms of chronic pain are fibromyalgia, migraine, pain associated with cancer, and neuropathic pain as in neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis, or in sequelae of trauma to nerve fibers, all of which have cannabis as a therapeutic option. Despite its benefits, cannabis is not universal, and contraindications may apply like to any other medication. It is of paramount importance that randomized, controlled clinical studies continue to be carried out to delineate more precisely which pathologies benefit more from the use of cannabis.

Keywords: CBD. Phytocannabinoid. Medical marijuana. THC.

Resumen: El cannabis (*Cannabis sativa* L.) es una planta arbustiva, dioica que se ha utilizado como medicina durante más de 5.000 años. Se utilizó como anestésico en preparaciones de vino más de 1600 años antes de la aparición de las técnicas de anestesia modernas en Europa. Posee más de 750 compuestos orgánicos, de los cuales más de 100 son considerados cannabinoides, con énfasis en el THC y el CBD, encontrados en mayores cantidades y que tienen mayor actividad sobre los sistemas orgánicos, siendo sólo el THC psicoactivo. El cannabis puede ser utilizado para tratar muchas enfermedades debido a la versatilidad de sus efectos, actuando como analgésico, antiinflamatorio, antiemético y estimulante del apetito, siendo la acción analgésica el foco de este trabajo. El dolor se define como una experiencia sensorial desagradable, relacionada o no con daño tisular, y se considera crónico cuando dura más de tres meses. Es la principal causa de absentismo laboral y una causa muy importante de pérdidas económicas, tanto por absentismo como por reducción de la productividad. Algunas de las más comunes son la fibromialgia, la migraña, el dolor asociado a neoplasias y el dolor neuropático como en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, o en secuelas de traumatismos sobre las fibras nerviosas, todas ellas con el cannabis como opción terapéutica. A pesar de sus beneficios, el cannabis no es universal, tiene sus contraindicaciones como cualquier otro medicamento. Es de suma importancia continuar con los estudios clínicos aleatorios y controlados para delinear con mayor precisión qué condiciones patológicas realmente se benefician con el uso de la planta.

Palabras clave: CBD. Fitocannabinoide. Marihuana medicinal. THC.

1 INTRODUÇÃO

A cannabis ou *Cannabis sativa* L. é uma planta utilizada há séculos pela humanidade. Trata-se de uma espécie dioica e arbustiva, da família Cannabaceae (Small, 2015), que tem sido estudada nos últimos anos como alternativa viável e com evidências suportando seu uso para diversas patologias (Chaves; Bittencourt; Pelegrini, 2020). Essa alternativa viável ocorre por meio de substâncias produzidas pela planta, essas chamadas de canabinoides - fitocannabinoides -, situação em que os mais relevantes são o Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), este atuando principalmente nos receptores CB1 e CB2 (Saito *et al.*, 2010).

Estudos genéticos mostram que a domesticação dessa espécie de planta, provavelmente, ocorreu durante o período neolítico, na região do leste Asiático (Ren *et al.*, 2021). A domesticação pelos seres humanos e a seleção artificial gerou as diversas subespécies que hoje são conhecidas como *strains*, cada qual com diferentes concentrações de THC e CBD (Small, 2015).

Segundo Zuardi (2006), os relatos mais antigos de seu uso medicinal estão contidos no Pen-ts'ao, uma enciclopédia farmacológica chinesa publicada por volta de 2700 a.C. Há relatos da Bhang, termo indiano usado para descrever um preparado de cannabis com leite ingerido por via oral, com mais de 3000 anos de idade (Pacher; Bátkai; Kunos, 2006). Tal fato ocorria, pois a cannabis possui a capacidade de atuar sobre diversos sistemas orgânicos.

Smid *et al.* (2007) mostrou por meio da análise de fragmentos de biópsias de colonoscopias de pacientes saudáveis, que a anandamida atua sob circuitos colinérgicos reduzindo o trânsito gastrointestinal, sendo útil no tratamento de doenças como diarreia ou síndrome do intestino irritável, neste não só pelo controle de trânsito, mas também como anti-inflamatório, por meio de mecanismos independentes dos receptores CB1 e CB2.

Ademais, os canabinoides podem ser usados como antieméticos e orexígenos em pacientes com HIV em fase AIDS ou em quimioterapia (Lóss *et al.*, 2019), como analgésicos e como adjuvantes no tratamento de doenças neuropsiquiátricas como autismo (Malcher-Lopes, 2014), esclerose múltipla, depressão e ansiedade.

Além dos propósitos medicinais, a planta foi explorada como fonte de matéria prima, sendo usada na indústria têxtil, na fabricação de óleos para suplementação alimentar humana e animal e para fins narcóticos / recreativos (Small, 2015).

No Brasil a cannabis é considerada uma planta exótica, isto é, não é nativa da região, sendo trazida no século 19 pelos escravos africanos, motivo pelo qual a planta era conhecida localmente como fumo-de-angola (Saad *et al.*, 2019). Com isso, entre os séculos 19 e 20 seu uso entrou em declínio frente às primeiras proibições oriundas da popularização do uso recreativo (Ren *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a história do proibicionismo nacional teve seus primeiros tijolos assentados em 1924 após a II Conferência Internacional do Ópio em Genebra, onde o delegado brasileiro teria afirmado em discurso que a planta era mais perigosa que o próprio ópio. Foi em 1938 que, por meio do decreto-lei no 891/1938 que se proibiu o cultivo, cultura e exploração da planta e de outras drogas no território nacional (Carlini, 2006). A partir disso, tanto seu uso medicinal, quanto seu uso recreativo se tornaram tabus na sociedade brasileira e os estudos referentes ao seu uso no contexto do tratamento da dor são recentes, mas promissores para uma variedade de condições psíquicas e físicas.

A partir do exposto, a Associação Internacional para Estudo da Dor, a IASP, define a dor como uma desagradável sensação associada a presença ou potencial lesão tecidual, gerando uma experiência única e dependente de todo o histórico individual e familiar do paciente (Raja *et al.*, 2020). Estima-se, de acordo com Mills, Nicolson e Smith (2019), que reuniram dados do *Global Burden Of Disease Study* de 2016, que mais de 1.9 bilhões de pessoas convivem diariamente com a dor, seja na forma de cefaleias, dores no pescoço, dores lombares ou de membros, sendo este fardo uma das mais importantes causas de afastamento laboral. Já um quadro doloroso crônico, conforme os mesmos autores, é definido como aquele que dura mais de três meses. Devido ao fato que geralmente a dor e suas causadoras não são causas imediatas de morte, os indivíduos vivem e se adaptam a ela (Treede *et al.*, 2019).

Devido sua alta ocorrência, a dor crônica se tornou uma condição de alta importância, sendo ela uma das principais causas da elevada taxa de consumo de analgésicos e opioides na Europa e Estados Unidos (Boyaji *et al.*, 2020).

Nesse viés, as mais recentes aberturas na legislação, como a Resolução-RDC nº13 da ANVISA, ajudam a pavimentar a estrada para a retomada do uso da planta como alternativa segura e eficaz para o alívio da dor (Boyaji *et al.*, 2020, Brasil, 2015). Diante disso, o objetivo do presente trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, trazendo uma revisão topicalizada das principais aplicações terapêuticas da cannabis medicinal no escopo do tratamento da dor crônica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, confeccionada a partir de artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados em bases reconhecidas, revisados por pares, trazendo uma revisão das principais aplicações terapêuticas da cannabis no tratamento da dor crônica. Além do operador booleano “and”, foram utilizados os termos “medicinal marijuana”, “medicinal cannabis”, “chronic pain”, “cannabis in drug therapy”, “mental disorders”, “physical disorders”.

Como critérios de inclusão foram considerados os trabalhos com histórico da utilização da cannabis pelos seres humanos de modo medicinal, substâncias produzidas pela planta com potencial medicinal, principalmente, para o tratamento da dor e utilização da cannabis para o enfrentamento da dor com enfoque na dor crônica. Trabalhos, majoritariamente, sobre o uso recreativo foram desconsiderados.

Com isso, foram selecionados 48 artigos, em língua inglesa e em português, entre outubro de 2022 a maio de 2023, publicados nas principais bases de dados (Pubmed, SciELO, Medline, Lilacs e Google Scholar), além de revistas científicas nacionais e internacionais. Desses, 31 foram selecionados para compor a presente narrativa, pois englobaram de modo parcial ou integral os principais objetivos do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados da revisão narrativa foram descritos de modo topicalizado. Facilitando o acesso e a assimilação do conteúdo pelo leitor, que possuirá uma introdução ao tema proposto.

3.1 Fitocanabinoides

O fitocanabinoides são produzidos pelas células no interior dos tricomas glandulares, pequenas estruturas distribuídas pela superfície da planta e que tem função de protegê-la contra predadores e patógenos (Borille *et al.*, 2016). São substâncias predominantemente apolares e quimicamente relacionados aos terpenóides, os compostos responsáveis pelo odor e sabor característico da cannabis, dentre os quais pode-se destacar o β -mircenol, limoneno e cariofileno (Lóss *et al.*, 2019). Os locais de maior concentração de tricomas glandulares são a superfície das flores das plantas fêmeas. Por essa razão, as flores são as partes mais cobiçadas da planta, tanto para propósitos medicinais quanto para uso como narcótico (Small, 2015).

Além disso, o vegetal possui mais de 750 compostos (Borille *et al.*, 2016), dos quais mais de 100 são considerados canabinoides. Os encontrados em maior quantidade são o THC e CBD (Habib; Artul, 2018), sendo somente o THC psicoativo (Pacher; Bátkai; Kunos, 2006). Este foi o primeiro dos fitocanabinoides a ser isolado e ter sua estrutura química definida por Gaoni *et al.* (1964).

O THC produz seu efeito pelo aumento do efluxo de dopamina no córtex pré-frontal. Em altas doses, o THC possui efeitos tóxicos e deletérios para o organismo, podendo afetar o sistema imune, bem como o SNC, causando alterações da percepção e consciência, euforia e sonolência em pacientes suscetíveis (Lóss *et al.*, 2019). Já o CBD não apresenta efeitos psicoativos. Postula-se que seu efeito não se dê por ação direta sob os receptores CB1 e CB2 e sim sob mecanismos indiretos, impedindo a degradação do endocanabinóide anandamida, ou até mesmo atuando por meio de receptores desconhecidos (Mechoulam *et al.*, 2002). É um fitocanabinoide extremamente versátil, havendo evidências que possui efeito anti-inflamatório, analgésico, anticonvulsivante, antioxidativo e ansiolítico. Além disso, possui forte ação sobre a imunidade celular e humoral, ainda por mecanismos desconhecidos (Urits *et al.*, 2020).

3.2 Sistema endocanabinoide

Até a segunda metade do século XX, a existência de receptores específicos para os fitocannabinoides era desconhecida. As primeiras descobertas foram registradas por Gaoni *et al.* (1964), que descobriu e esquematizou a fórmula química do Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Foi a partir disso, que surgiram os primeiros compostos sintéticos que permitiram estudar os locais de atuação e funções dos cannabinoides no organismo humano (Pacher; Bátkai; Kunos, 2006).

A partir do estudo em cérebros de ratos, Matsuda *et al.* (1990) demonstrou a existência de um receptor que atendeu aos critérios de afinidade e seletividade para os cannabinoides, que foi batizado de receptor canabinóide do tipo 1 (CB1). Posteriormente, Munro *et al.* (1993) publicou seu trabalho, mostrando a existência do receptor canabinóide do tipo 2 (CB2). Já em 1992, foi isolado pela primeira vez a etanolamina araquidonoil, posteriormente denominada anandamida (AEA), do sânscrito ananda, que quer dizer felicidade. A anandamida foi a primeira substância endógena descoberta que demonstrou ação sob os receptores cannabinoides (Saito *et al.*, 2010).

Ambos os receptores cannabinoides descritos são do tipo acoplado à proteína-G inibitória, que bloqueia a atividade da adenilato-ciclase, reduzindo os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMP-cíclico) (Lóss *et al.*, 2019). Ademais, sua distribuição pelos tecidos é desigual, estando o CB1 mais localizado no sistema nervoso central e periférico, frequentemente nos terminais pré-sinápticos ou em circuitos nociceptivos (Boyaji *et al.*, 2020), ao passo que o CB2 se concentra mais em células do sistema imune e hematopoiético, porém pode estar presente também em neurônios (Pacher, Bátkai & Kunos, 2006).

3.3 Vias de administração

Em seu trabalho, Manzanares, Julian e Carrascosa (2006) afirmam que a via mais comum de uso da cannabis é por meio do fumo. Como narcótico, a cannabis fumada tem início de ação mais rápido, além de permitir ao usuário dosar o uso pela frequência das tragadas. Os efeitos se iniciam em no máximo 30 minutos e podem durar por até 2 horas (Small, 2015). Apesar disso, fumar é considerada a pior forma de administração para fins terapêuticos. Estima-se que do total de THC inalado durante a combustão, apenas 0,10-0,25% são efetivamente absorvidos pelos pulmões, sendo 50% exalados na expiração e o restante destruído pela alta temperatura da chama (Ribeiro *et al.*, 2014).

Uma alternativa é a vaporização, por meio de dispositivos específicos, a cannabis é aquecida com ar em temperaturas entre 180 e 190°C, vaporizando o THC, um processo que não gera fumaça. Esse meio reduz a perda de THC e gera menos produtos agressivos para a via aérea (Small, 2015).

Já segundo Manzanares, Julian & Carrascosa (2006), para uso terapêutico, a forma mais frequentemente usada é a via oral. Devido ao tempo de absorção pelo trato gastrointestinal, os efeitos costumam iniciar após duas horas, se estendendo por períodos de cinco a doze horas. Esta via apresenta uma maior biodisponibilidade, variando de cinco até 20% do total de canabinóides (Ribeiro *et al.*, 2014).

3.4 Dor crônica

A dor pode ser definida como uma desagradável sensação associada a presença ou potencial lesão tecidual, gerando uma experiência única e dependente de todo o histórico individual e familiar do paciente (Raja *et al.*, 2020).

Para um quadro doloroso ser considerado crônico, conforme Mills, Nicolson e Smith (2019), deve durar mais de três meses.

Nesse aspecto, o trabalho de Treede *et al.* (2019) serviu para melhor descrever e categorizar a dor crônica, a fim de criar um sistema de classificação que englobasse todas as formas descritas da dor crônica na literatura, objetivando a inclusão destes na próxima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID) em sua 11^a edição. De acordo com os autores, a dor crônica deve ser classificada em:

a) Síndromes de dor crônica primária

1. Dor crônica disseminada (fibromialgia);
2. Dor crônica regional complexa;
3. Cefaleia e dor orofacial primárias crônicas (enxaqueca);
4. Dor crônica visceral primária (síndrome do intestino irritável);
5. Dor crônica osteomuscular primária (lombalgias mecânicas).

b) Síndromes de dor crônica secundária: são aquelas claramente associadas a uma patologia de base, onde inicialmente a dor é apenas um sintoma.

1. Dor crônica associada a neoplasias;
2. Dor crônica pós-traumática ou pós-operatória;
3. Dor crônica neuropática (pós-herpética, polineuropatia diabética e alcoólica e neuralgia do trigêmeo);
4. Cefaleia e dor orofacial secundárias crônicas;
5. Dor crônica visceral secundária;
6. Dor crônica osteomuscular secundária (artrite reumatoide, osteoartrite e doença de Parkinson).

Segundo Treede *et al.* (2019), a síndrome de dor crônica primária é caracterizada pelo quadro algico difuso, em mais de um segmento corporal, com duração maior que três meses, que tenha impacto emocional ou prejuízo funcional para o indivíduo. Dentro das síndromes de dor crônica primária, dá-se destaque a fibromialgia, enxaqueca e a síndrome do intestino irritável.

A partir disso, a fibromialgia é uma doença crônica, caracterizada pela ocorrência de um quadro algico difuso, crônico e migratório, podendo ou não estar associada a distúrbios psiquiátricos e frequentemente associada ao sono não-reparador (Helfenstein Junior; Goldenfum; Siena, 2012). Em seu estudo, Skrabek *et al.* (2008) analisou uma amostra de 40 pacientes, dividida em 2 grupos, um que receberia o placebo e outro que receberia Nabilona na dose inicial de 0,5 mg/dia, aumentando para 1 a 1,5 mg/dia após 7 dias de tratamento. O grupo de tratamento reduziu significativamente o nível da dor avaliado pela Escala Visual Analógica (VAS), bem como a ansiedade. Apesar do benefício, o grupo de tratamento relatou efeitos colaterais leves e toleráveis como sonolência e boca seca.

Pelo mesmo caminho, Chaves *et al.* (2020) estudaram o efeito da ingestão de óleo de cannabis rico em THC (24mg/ml de THC e 0,51 mg/ml de CBD) em mulheres com fibromialgia. O efeito da medicação foi avaliado por meio da aplicação do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) e a análise dos resultados

mostrou importante melhora, principalmente nos aspectos “sentir-se bem”, “dor”, “capacidade de trabalhar” e “fadiga”, concluindo-se também que nenhum efeito adverso foi intolerável.

Adiante, Manzanares, Julian e Carrascosa (2006) classificaram a enxaqueca como uma cefaleia de origem vasomotora, caracterizada por seu aspecto pulsátil, ocorrência em crises e normalmente acompanhada de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. O uso de cannabis como terapia para enxaqueca foi tema da revisão de Russo *et al.* (1998). De acordo com os autores, o pai da medicina moderna, Sir William Osler, teria escrito sobre a cannabis medicinal no tratamento da enxaqueca, tanto no manejo das crises quanto como profilaxia.

O trabalho de Okusanya *et al.* (2022) foi uma revisão, que incluiu 12 trabalhos e 1980 pacientes nos Estados Unidos e Itália, e concluiu que a cannabis ajudou no controle da náusea e vômitos durante as crises, bem como reduziu sua frequência de ocorrência mensal. Apesar dos resultados encorajadores, os autores ressaltaram a importância de mais pesquisas a fim de estabelecer um grau mais elevado de evidência.

A partir dos resultados expostos, segundo Duarte (2012), os canabinoides quando fornecidos de modo endovenoso, possuem a capacidade de inativar a atividade dos neurônios nociceptivos, como os presentes na região do corno dorsal da medula. Com isso, é possível verificar o efeito terapêutico dos canabinoides na dor de origem neuropática, a partir de um fenômeno do tipo *upregulation*.

Ao analisarmos a eficácia de extratos de cannabis medicinal no tratamento de dor neuropática em pacientes que não respondiam à terapia convencional. Wade *et al.* (2003) avaliaram a resposta de 24 pacientes a administração de THC isolado, CBD isolado e um composto com THC e CBD em proporção de 1:1, com doses variando entre 2,5mg a 120mg em 24h. No grupo de tratamento houve melhora significativa dos espasmos musculares, tônus muscular, incontinência urinária e dor. Os pesquisadores reafirmaram o potencial benefício dos canabinoides, ressaltando que os efeitos colaterais comuns são esperados e dificilmente serão intoleráveis, estando mais associados a dosagens mais elevadas de THC.

Além disso, Barnes *et al.* (2006) realizou um *trial* que avaliou a eficácia do spray oral Sativex® (2,7 mg de THC e 2,5mg de CBD por jato), em que os pacientes, a maioria com diagnóstico de esclerose múltipla, faziam a administração dos jatos conforme demanda, numa média de oito a 12 jatos/dia. A conclusão do estudo foi que o medicamento apresenta eficácia na redução da hipertonidade muscular e da dor neuropática, apresentando efeitos colaterais bem tolerados.

4 CONCLUSÃO

A história da cannabis correu em paralelo com a história da humanidade por muitos séculos, perdurando até o presente, com altos e baixos, liberações e proibições conforme o contexto social da época. No aspecto terapêutico, é extremamente versátil, e quando prescrito adequadamente melhora a qualidade de vida dos pacientes, pois possui diferentes substâncias que possuem função diversa como analgésico, anti-inflamatório, antiemético e estimulante de apetite, podendo ser usada no controle de condições álgicas de diversas naturezas, bem como adjuvante no tratamento de outros quadros clínicos, além da dor crônica.

Entretanto, cabe ressaltar que o uso da cannabis não é universal, apresentando indicações e contraindicações bem descritas, por mais que a maioria dos pacientes não demonstre efeitos adversos graves, inesperados e intoleráveis.

Não obstante, a maioria dos autores reforça a importância da realização de mais estudos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, controlados e com placebo. A fim de garantir o mais alto nível de evidência científica a respeito das aplicações terapêuticas da planta, em suas diferentes formas de administração e composição de produtos contendo suas substâncias.

Conflitos de interesses:

Os Autores declaram que não há conflitos de interesse e que é a única responsável pelo desenvolvimento do Estudo apresentado e de que está ciente da submissão do Artigo.

Contribuições dos autores:

Todos os autores contribuíram para o desenvolvimento do trabalho.

REFERÊNCIAS

Barnes, Michael Philip *et al.* Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 7(5), 607-615, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.7.5.607>

Borille, Bruna Tassi *et al.* Caracterização Química da Planta Cannabis Sativa L. *A Partir de Sementes Apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul*. 2016. 230 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/159507/001023496.pdf?s>. Acesso em: 25 mar. 2023.

Boyaji, Shafik *et al.* The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: an assessment of current evidence. *Current Pain And Headache Reports*, 24 (2), 1-6, 24, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-020-0835-4>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução-RDC Nº13, de 26 de março de 2010*. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=0000013&seqAto=000&valorAno=2010&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true. Acesso em: 23 mar. 2023.

Carlini, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55 (4), 314-317, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852006000400008>

Chaves, Carolina; Bittencourt, Paulo Cesar T; & Pelegrini, Andreia. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Medicine*, 21 (10), 2212-2218, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnaa303>

Duarte, Célia. O potencial analgésico dos canabinóides. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, v. 21(3), 13-17, 2012.

- Gaoni, Y. *et al.* Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal Of The American Chemical Society*, 86 (8), 1646-1647, 1964. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01062a046>
- Habib, George; & Artul, Suheil. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *Jcr: Journal of Clinical Rheumatology*, 24 (5), 255-258, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/rhu.0000000000000702>
- Helfenstein Junior, Milton; Goldenfum, Marco Aurélio; Siena, César Augusto Fávaro. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58 (3), 358-365, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302012000300018>
- Lóss, Ana Caroline Mondadori *et al.* Sistema endocanabinoide e suas perspectivas terapêuticas. 2019. 48 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro Universitário Unifacvest, Lages, 2019. Disponível em: [https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistema-endocana_binoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-\(1\).pdf](https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistema-endocana_binoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-(1).pdf). Acesso em: 23 mar. 2023.
- Malcher-Lopes, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista de Biologia*, 13(1):43-49. 2014. <http://dx.doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>
- MANZANARES, J.; JULIAN, M.; CARRASCOSA, A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Current Neuropharmacology*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 239-257, 1 Jul. 2006. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/157015906778019527>.
- Matsuda, Lisa A. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, [S.L.], v. 346, n. 6284, p. 561-564, 9 ago. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/346561a0>.
- Mechoulam, Raphael *et al.* Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. part i. *Chemistry And Physics Of Lipids*, [S.L.], v. 121, n. 1-2, p. 35-43, dez. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00144-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00144-5).
- Munro, Sean *et al.* Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365 (6441), 61-65, 1993. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/365061a0>
- Mills, Sarah E.; Nicolson, Karen P.; & Smith, Blair H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123 (2), 273-283, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Okusanya, Babasola O. *et al.* Medical Cannabis for the Treatment of Migraine in Adults: a review of the evidence. *Frontiers In Neurology*, 13, 1-7, 30, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.871187>.
- Pacher, Pál; Bátkai, Sándor; & Kunos, George. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58 (3), 389-462, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- Raja, Srinivasa N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Ren, Guangpeng *et al.* Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. *Science Advances*, 7 (29), 1-12, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abg2286>

Ribeiro, José António Curral *et al.* *A Cannabis e suas aplicações terapêuticas*. 2014. 65 f. TCC (Graduação) - Curso de Mestrado de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf. Acesso em: 23 mar. 2023.

Russo, Ethan *et al.* Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? an historical and scientific review. *Pain*, 76(1), 3-8, 1998. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00033-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00033-5)

Saad, Luísa. *Um vício nada elegante: a maconha como herança da raça subjugada*. In: “Fumo de negro”: a criminalização da maconha no pós-abolição. [s.l.]: EDUFBA, 2019, p. 82. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/xtmmc/pdf/saad-9786556302973.pdf>.

Saito, Viviane M. *et al.* Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32 (1), 57-514, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462010000500004>

Skrabek, Ryan Quinlan; *et al.* Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *The Journal Of Pain*, 9(2), 164-173, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.002>

Small, Ernest. Evolution and Classification of *Cannabis sativa* (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review*, 81(3), 189-294, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>

Smid, Scott D. *et al.* The endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol inhibit cholinergic contractility in the human colon. *European Journal Of Pharmacology*, 575(1-3), 168-176, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.07.036>

Treede, Rolf-Detlef; Rief, Winfried; & Barke, Antonia; *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN*, 160 (1), 19–27, 2019.

Urits, Ivan *et al.* Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 463-477, s2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2020.06.004>

Wade, Derick T; Robson, Philip; & House, Heather; *et al.* A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*, 17(1), 21–29, 2003. Disponível em: <https://www.ukcia.org/research/WholePlantExtractsImproveNeurogenicSymptoms.pdf>

Zuardi, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28 (2), 153-157, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>