

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE- UNESC
CURSO DE BIOMEDICINA**

ELAÍNE ROSSY DELGADO SILVA MIRANDA

**ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA *CANNABIS SATIVA L.*, NO
TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA**

CRICIÚMA

2016

ELAÍNE ROSSY DELGADO SILVA MIRANDA

**ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA *CANNABIS SATIVA L.*, NO
TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA**

Monografia apresentada para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, no curso de Biomedicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense . UNESC.

Orientador: Profº Me. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA

2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.2 JUSTIFICATIVA	6
1.3 OBJETIVOS	6
1.3.1 Objetivos Gerais	6
1.3.2 Objetivos Específicos	6
2 METODOLOGIA	7
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3.1 DEFINIÇÃO DA DOR	8
3.2 AVALIAÇÃO DA DOR	8
3.3 DOR NEUROPÁTICA.....	9
3.3.1 Fisiopatologia da dor neuropática	10
3.3.1.1 Sensibilização Periférica	11
3.3.1.2 Sensibilização central.....	11
3.3.2 Tratamento farmacológico da dor neuropática ã ã ã ã ã ã ã ã ã .	12
3.3.3 Perfil dos pacientes portadores de dor neuropática	13
3.4 HISTÓRICO DA <i>CANNABIS SATIVA L</i>	13
3.5 CLASSIFICAÇÃO E DESCRIÇÃO DA <i>CANNABIS SATIVA L</i>	14
3.6 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA <i>CANNABIS SATIVA L</i>	14
3.6.1 Canabinóides	15
3.6.1.1 Fitocanabinóides ou canabinóides naturais.....	15
3.6.1.2 Canabinóides sintéticos.....	16
3.7 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE (SEC).....	17
3.8 RECEPTORES DE CANABINÓIDES.....	18
3.9 FARMACOCINÉTICA DOS CANABINÓIDES	20
3.10 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS	21
3.11 CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA.....	23
3.11.1 Consequências adversas do uso da <i>Cannabis sativa L</i> . ã ã ã ã ...	25
REFERÊNCIA	30

LISTA DE SÍMBOLOS

Fibras A : são fibras de diâmetro grande (maior que 10 μm), mielinizadas e de condução rápida, responsáveis por sensações inócuas;

Fibras A : são de diâmetro intermediário (2 a 6 μm), mielinizadas. Sua velocidade de condução é intermediária, modulando a primeira fase da dor: mais aguda ou semelhante à pontada.

SEC: Sistema Endocanabinóide;

CB1: Receptor de canabinóide 1;

CB2: Receptor de canabinóide 2;

THC: -9tetrahydrocannabinol;

CBD: canabidiol;

CBN: canabinol;

2-AG: 2-araquidonoilglicerol;

AEA: anandamida ou N-aracondonoiletanolamina;

FAAH: *fatty acid amide hydrolase*.

RESUMO

A dor neuropática é definida como a dor causada por lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, nos axônios ou corpo dos neurónios causando interrupção da bainha de mielina tanto no sistema nervoso periférico quanto no central. Este dano pode ser consequência de várias condições clínicas tais como diabetes, quimioterapia, infecção por herpes zéssper, alcoolismo crónico e outras condições idiopáticas, tal como nevralgia do trigémeo. Considerada refratária, isto é, os pacientes não respondem bem aos tratamentos testados, a dor neuropática tornou-se um desafio para a área clínica.

Os canabinóides, compostos da planta *Cannabis sativa L.* agem em receptores que estão presentes no sistema nervoso central e periférico que regulam a ação da dor, e se encontrarem em maior quantidade nas fibras mielinizadas do que receptores opióides, se tornando num recurso terapêutico mais satisfatório que os opióides. Os canabinóides, no caso o THC, agem rapidamente nos receptores causando uma resposta e inibindo a dor e não causam efeitos adversos colaterais, sendo que, agonistas do receptor CB2 agindo e ativando-o podem reverter a hipersensibilidade sensorial observada nos estados de dor neuropática.

O presente trabalho teve como objetivo analisar o efeito terapêutico da *Cannabis sativa L.*, no tratamento da dor neuropática. Sabe-se que o seu uso ainda é polémico em quase todas as sociedades mundiais. Contudo, os estudos feitos, com sucesso, mostram a eficiência terapêutica da mesma em várias enfermidades como a esclerose e a doença de parkinson. Trazendo, assim, benefícios a população, principalmente aos pacientes portadores da dor neuropática.

Palavras-chave: *cannabis*, *cannabis sattiva*, canabinóides, tetrahydrocannabinol, THC, dor neuropática.

1 INTRODUÇÃO

A dor tem sido estudada desde os tempos primordiais, com a tentativa de compreender as suas causas, os seus mecanismos e os seus processos de forma à proceder com a sua atenuação e/ou eliminação (BARREIRA; GOMES, 2010). A dor é conhecido por todos, porém apresenta-se dificuldades em descrevê-la e experienciar a dor alheia. Por este ser um processo individual e diretamente ligado as características do organismo e as experiências passadas lhe dá a característica de subjetividade (PEDROSO; CELICH, 2006). É dividida em duas grandes classes: dor aguda e crônica. Quando mal tratada, a dor aguda pode se cronificar, ou seja, se estender além do tempo esperado para a cura da patologia que a provoca ou provocou. A dor crônica, por sua vez afeta negativamente o estado físico e mental dos pacientes, com comprometimento da qualidade de vida (PAIVA, et al., 2006).

Os primeiros relatos da dor foram descritos em placas de pedras pelas civilizações antigas, que utilizavam como tratamento a água, a pressão, o calor e o sol. Encaravam a dor como mal, magia e demônios, assim como a cura era responsabilidade dos feiticeiros, shamans e sacerdotes através de rituais, cerimônias e ervas. Os primeiros a relacionar a percepção da dor ao cérebro e ao sistema nervoso, foram os gregos e os romanos, e posteriormente Aristóteles estabeleceu sua ligação com o sistema nervoso central. Só mais tarde essas teorias puderam ser confirmadas (BARREIRA; GOMES, 2010).

Para avaliação da intensidade da dor usa-se diferentes parâmetros para melhor classificá-la e tratá-la, isto é, descarta qualquer exame laboratorial. Sendo que esses parâmetros (PORTUGAL, 2003):

- Escala Visual Analógica;
- Escala Numérica;
- Escala Qualitativa;
- Escala de Faces.

Considerado um fenómeno multidimensional, a dor envolve aspetos físico-sensoriais (fisiológica e neuronal) e emocionais (psicossocial, espiritual e cultural) indispensáveis nas descrições das experiências de dor (BARREIRA; GOMES, 2010; INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR, 2009).

Por se tratar de um problema ao bem-estar do paciente, cabe ao profissional de saúde a responsabilidade de diagnosticá-la, avaliá-la, controlá-la e eliminá-la. No entanto, para isso ainda existe uma certa dificuldade, na medida em que tentam compreender não apenas os mecanismos biológicos, mas que a dor está integrada num trajeto ascendente e descendente e engloba a medula espinhal, o sistema límbico e o córtex cerebral que interage ativamente com o estado biopsicológico de cada paciente (LAMEIRA, 2009).

A dor atua em duas vias nociceptivas: vias nervosas periféricas e nas vias nervosas centrais (GRESS, 2016). Nas vias nervosas periféricas, a via considerada rápida ou neoespinotalâmico, é estimulada mecanicamente ou termicamente. A via lenta ou do trato paleoespinotalâmico é a mais primitiva em termos evolutivos, estimulada pelos fatores químicos (FISIO VITAE, 2016; FISIOTERAPIACOMENTADA, 2013).

Os mecanismos fisiológicos da dor envolvem conceitos de sensibilização periférica e neuroplasticidade na perpetuação da dor, com ação através de mediadores bioquímicos nas vias nociceptivas (PAIVA et al, 2006).

A dor crônica se inicia quando os impulsos recebidos pela via lenta são integrados na formação reticular do tronco cerebral e no tálamo, percebendo, conseqüentemente, a consciência da dor (FISIO VITAE, 2016). O Tálamo envia os impulsos para o Córtex somatosensorial e para o Giro do cíngulo (supracaloso). No giro é processada a qualidade emocional ou afetiva da dor (sistema límbico), enviando impulsos de volta para o córtex somatosensorial. Originando assim qualidades mais precisas, como tipo de dor, localização e ansiedade emocional (CÁLCULO RENAL, 2016).

Como causa da dor crônica, uma das mais prevalentes mundialmente é a dor neuropática. A dor neuropática é tipicamente causada por lesão traumática do sistema nervoso, como na medula espinhal ou nos nervos periféricos (KOMAKI et al., 2016). A dor neuropática é causada, também, por ativação de fibras pouco ou não mielinizadas, porém pode haver sensibilização de fibras A (que normalmente não são nociceptivas). As atividades neurais são influenciadas por vários fatores, incluindo sensibilização periférica ou central, genética, cognição e emoção durante a transmissão de estímulos nociceptivos para áreas receptivas à dor no cérebro. É classificada

etiologicamente em periférica e central, sendo que se assemelham em seus descritores: ardor, frio doloroso, formigamento, picadas, saltos, esfaqueamento, pressão e sensação de constrição são comuns, além disso, há também a dor crônica. Os principais sintomas característicos desse tipo de dor, compreende-se em hiperalgesia (sensação de dor exagerada evocada pelo estímulo doloroso de baixa intensidade), dor espontânea e alodinia (sensação dolorosa evocada pelo estímulo indolor), no entanto esses são mais específicos na dor neuropática periférica. Assim, a presença ou ausência de sinais e sintomas não confirma ou descarta o diagnóstico, que no caso diverge de caso para caso sendo que as causas são várias e o seu mecanismo fisiopatológico também é diferente (GARCIA et al., 2016).

O uso de opióides (analgésicos fortes como a morfina) são cada vez mais utilizados no alívio da dor, inclusive para tratar a dor neuropática é controverso devido a preocupações sobre dependência e crenças de que esse tipo de dor nem sempre responde bem aos opióides, podendo apresentar efeitos colaterais como constipação, náusea, tontura e sonolência eram comuns, mas não com risco de vida (MCNICOL, MIDBARI, EISENBERG, 2013). O uso terapêutico de vários produtos sintéticos canabinóides para o alívio sintomático da dor crônica também foi estudado (OTTAWA, 2016).

No séc. XIX começaram os primeiros estudos para o tratamento da dor, e os primeiros recursos a serem descritos foram ópio, morfina, codeína e cocaína, que depois deram origem a alguns analgésicos, como é o exemplo da aspirina (VIEGAS JÚNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). A *Cannabis sativa*, planta oriunda da Ásia e domesticada pelo homem, popularmente conhecida por maconha, vem participando da história da humanidade desde os tempos remotos, apresentando um elevado índice de versatilidade no seu uso (LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016). Começou a ser utilizada, primeiramente na china, prescrita pelo imperador Shen-Nung, em 2737 A.C., no tratamento de moléstias, como a beribéri, a malária, a gota, o reumatismo, a constipação, a fadiga, as cólicas e as dores menstruais.

No México teve o seu início nos tempos coloniais, onde seu cultivo era principalmente para a produção de fibras têxteis. No Himalaia e na Índia utilizado como analgésico e sedativo em práticas médicas devido as suas

propriedades psicoativas conhecidas como "pipiltzintzintlis" referentes às folhas e sementes de planta (CAMPUS apud ANGELES LOPEZ, et al, 2014; CASADIEGO-MESA, LASTRA-BELLO, 2015). A *Cannabis* tem como principal componente e princípio ativo a Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) responsável pela sua ação psicotrópica, e importante em várias áreas, como a medicina, a nutrição, a indústria, a farmacologia. É constituído também pelo canabidiol (CBD) que não possui propriedades psicoativas e cannabinoil (CBN) (BRUCKI et al, 2015; LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016).

O Δ^9 THC tem uma afinidade natural com ambos os receptores de canabinóides (CB1 e CB2) presentes no sistema endocanabinóide, que explica em parte, os efeitos associados com este composto. Efeitos como diminuição da atividade motora, hipotermia, redução da dor e as ações psicoativas de *Cannabis*. Além disso, embora a CBD tenha menor afinidade por receptores endocanabinóides, atua indiretamente sobre eles. Este, por sua vez, poderia trazer grandes benefícios terapêuticos, incluindo ações anti-inflamatórias, possíveis efeitos anticonvulsivantes, antipsicóticos, ansiolíticos e anti-eméticos, embora sejam necessários estudos mais extensos (PERTWEE apud CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015; RODRIGUEZ CARRANZA, 2012).

A concentração e a variação do teor das substâncias presentes na maconha são determinadas pelas condições ambientais em que a planta foi cultivada, a parte utilizada, seu estado de desenvolvimento, as formas de preparação da maconha, o tempo e o modo de armazenamento. O teor de THC presente no vegetal é que determina sua utilização como fibra (THC = 0,2%) ou como droga. Em alguns países na Europa o seu cultivo é liberado (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

A sua utilidade na área farmacêutica, durou até o início do séc. XX e posteriormente foi proibida porque as pessoas a utilizavam, abusivamente, para outros fins. No Brasil ela foi proibida pela primeira vez em 1938, no Decreto-lei nº 891 e atualmente, a maconha e suas preparações constam na Lei nº 11.343 de 23 de Agosto de 2006, sobre drogas, e incluída na portaria nº 344 de 12 de Maio de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde . Lista E (plantas que podem originar substâncias entorpecentes ou

psicotrópicas), Lista F (substâncias de uso proscrito no Brasil) e Lista F2 (substâncias psicotrópicas). Enquanto o THC (Dronabinol) se encontra na lista A3 (lista das substâncias psicotrópicas sujeitas a notificação de receita ~~A+~~) da portaria antes citada (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

Já nos EUA a *Cannabis* faz parte da Lista I de Controle de Substâncias, juntamente com as substâncias com grande potencial de abuso, sem utilidade terapêutica ou falta de segurança para utilização terapêutica com supervisão médica. O dronabinol pertence a Lista III, substâncias com menor potencial de abuso, com utilidade terapêutica, ou com moderada dependência física ou alta dependência psíquica (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

Segundo Brucki, et al (2015), no Brasil mais precisamente no estado de São Paulo em de Outubro de 2014, o uso de canabidiol foi liberado pela ANVISA para prescrição médica em vários casos, exigindo o laudo, a prescrição médica e o termo de responsabilidade.

1.2 JUSTIFICATIVA

Há uma busca incessante por novos alvos terapêuticos para a dor neuropática entre eles derivados da *Cannabis sativa L.* Portanto, o objetivo do estudo é entender a origem e a ação da dor neuropática para melhor compreender como as propriedades da *Cannabis* atuam no tratamento do mesmo. Sabe-se que o uso da *Cannabis sativa L* ainda é polêmico em quase todas as sociedades mundiais. Contudo, os estudos realizados, com sucesso, mostram a eficiência terapêutica da mesma em várias enfermidades, entre elas a dor neuropática. Trazendo, assim, benefícios a população, principalmente aos pacientes portadores dessa enfermidade.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivos Gerais

Levantamento bibliográfico para analisar o efeito terapêutico da *Cannabis sativa L.*, no tratamento da dor neuropática.

1.3.2 Objetivos Específicos

- a) Reconhecer as propriedades medicinais da *Cannabis sativa*, especificamente no tratamento da dor;
- b) Identificar os compostos e seus efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos;
- c) Entender a fisiopatologia da dor neuropática;
- d) Conciliar a ação terapêutica da *Cannabis* com o tratamento da dor neuropática.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração e desenvolvimento do presente estudo, foram realizadas pesquisas em bancos de dados tal como o Pubmed, a Scielo, a Capes, etc. Portanto as pesquisas deram suporte na investigação e na análise do efeito terapêutico da *Cannabis sativa* e dos seus compostos. As palavras da busca serão: *Cannabis*, *Cannabis sativa*, canabinóides, tetrahydrocannabinol, THC, dor neuropática. No período de Abril de 2016 até Dezembro de 2016.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DEFINIÇÃO DA DOR

A palavra dor deriva-se da palavra latina *poena* que significa punição ou aflição. Definida como a sensação na qual a pessoa experiencia desconforto, angústia, ou sofrimento provocados por estímulos de nervos sensitivos. (FREE, 2002). De acordo com Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos, ou percebida como dano, reais ou potenciais em tecido (MERSKEY; BOGDUK, 2002).

Segundo Gomes e Barreira (2010) a dor, atualmente, é considerada um fenômeno multidimensional, com uma componente fisiológica ou neuronal, mas também com uma dimensão psicossocial, espiritual e cultural que perceberam como presente ou subjacente nas descrições das experiências de dor. Sendo assim, a maneira como a dor é percebida e expressada pode variar não só de indivíduo para indivíduo, mas também de sociedade para sociedade. Mesmo que o mecanismo de estímulo pelas fibras de dor que avisam o cérebro que algo está errado, seja o mesmo em todos os seres humanos (FREE, 2002).

Pela sua subjetividade, a dor não é quantificada e/ou qualificada satisfatoriamente. Portanto ela é interpretada pelas diferentes formas de que o nosso corpo tem de manifestar, tanto verbal como por gestos, como é o exemplo de queixas, gemidos, mímicas, e posturas anti-álgicas (LAMEIRA, 2009).

3.2 AVALIAÇÃO DA DOR

A dor é consequência de patologias que requerem cuidados, cabendo ao profissional de saúde responsável, controlar a sua eficácia para o bem-estar do paciente. Para melhores resultados a avaliação da dor se torna fundamental nesse processo (PORTUGAL, 2003). Neste caso a avaliação da dor baseia-se no princípio de que se deve avaliar o paciente, não somente a

dor+ (pela International Association for the Study of Pain em 1993) (PORTUGAL, 2003). Para a avaliação de uma dor crônica necessita que sejam abordadas todas as causas determinantes e não apenas a lesão orgânica. Insere-se num modelo bio-psico-social (SOUSA, 2015). Para tal, utilizam-se de recursos como entrevista, observação do comportamento, auto relato, e entre outros. Pela Direção Geral da Saúde, além dos recursos antes citados, é de grande valia a utilização de instrumentos unidimensionais, as Escalas Visual Analógica, Numérica, Qualitativa e de Faces; de instrumentos multidimensionais, e outros que constituem escalas comportamentais para a mensuração da intensidade da dor (PORTUGAL, 2003).

De acordo com a Circular Normativa Nº 9 de 14 de Junho de 2003, a Direção Geral de Saúde institui a dor como o 5º sinal vital. Porém alguns serviços ainda apresentam dificuldade na sua aplicação pela subjetividade da dor e pela dificuldade de o caracterizar. No entanto o registro da intensidade e a avaliação da dor deve ser feito contínua e regularmente, como um sinal vital, de modo a otimizar a terapêutica (BARREIRA; GOMES, 2010; LAMEIRA, 2009).

3.3 DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática é definida como a dor causada por lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, nos axônios ou corpo dos neurónios causando interrupção da bainha de mielina tanto no sistema nervoso periférico quanto no central. Dano com consequência de várias condições clínicas, tais como diabetes, quimioterapia, infeção por herpes zéssper, alcoolismo crônico e outras condições idiopáticas, tal como nevralgia do trigêmeo. (SCHESTATSKY et al., 2014; ORLANDO, 2011). É uma síndrome complexa envolvendo teorias inflamatórias e imunes (KRAYCHETE; GOZZANI; KRAYCHETE, 2008). Resende et al. (2010) afirmaram que a dor neuropática está entre as síndromes mais prevalentes como causa de crônica.

É classificada de acordo com a localização da lesão ou inflamação no sistema nervoso, em periférica e/ou central. No entanto, ainda existe uma determinada dificuldade no diagnóstico diferencial, pela correta determinação

da natureza da dor, principalmente em pacientes que apresentam mais de um tipo de dor (RESENDE et al., 2010).

3.3.1 Fisiopatologia da dor neuropática

A dor neuropática é uma condição generalizada e altamente debilitante comumente resultante da lesão de nervos periféricos ou de uma variedade de causas, incluindo trauma, câncer, HIV-AIDS ou diabetes. Ao contrário da dor inflamatória, para a qual existem muitos tratamentos eficazes, a dor neuropática é tipicamente refratária aos tratamentos mais atuais e, portanto, representa uma grande necessidade médica não satisfeita. Os principais sintomas da dor neuropática são hiperalgesia, alodinia e dor espontânea. Hiperalgesia envolve percepção de dor aumentada para estímulos nocivos; a alodinia designa a dor experimentada em resposta a um estímulo inócuo e a dor espontânea refere-se a dor recorrente, não necessariamente relacionada com um estímulo periférico identificável. Destes sintomas, a alodinia tátil (por exemplo, dor induzida por estimulação mecânica suave da pele) e dor espontânea são as mais prevalentes e debilitantes. Vários substratos celulares para estes sintomas têm sido propostos, incluindo a supressão da inibição mediada por GABAA e receptores de glicina no corno dorsal da medula espinhal. Descobriu-se que, após a lesão nervosa periférica, tal desinibição dos neurônios do corno dorsal espinhal ocorre por um colapso do gradiente aniônico em neurônios da lâmina I através de uma nova via de sinalização de neurônio microglia, levando ao enfraquecimento de GABAA e glicina (BIOMED CENTRAL, 2007; SCHESTATSKY, 2008).

A Lamina I é uma das principais vias de saída nociceptiva da medula espinhal para o cérebro e, em contraste com os neurônios da lâmina V, os neurônios da lâmina I não recebem entrada direta dos aferentes A e A de baixo limiar; em vez disso, normalmente codificam e transmitem informações essencialmente nocivas ou térmicas. Entretanto, a alodinia tátil requer que os insumos inócuos provoquem uma percepção ou resposta nociceptiva. Como os neurônios de saída da lâmina I normalmente não respondem a entrada mecânica inócua, não está claro como a desinibição desses neurônios pode

causar entrada inócua para desencadear uma sensação nociva no nível supraespinhal. Da mesma forma, a dor espontânea requer atividade contínua ou episódica em vias nociceptivas, e os neurônios de saída nociceptiva da lâmina I têm pouca ou nenhuma atividade espontânea (BIOMED CENTRAL, 2007; ORLANDO, 2011).

A maioria das ideias atuais sobre a fisiopatologia da dor neuropática se originou do trabalho experimental em modelos animais. Estes estudos delinearam uma série de mecanismos fisiopatológicos parcialmente independentes (BARON, 2005).

3.3.1.1 Sensibilização Periférica

Dentre os mecanismos fisiopatológicos estão a sensibilização periférica e central. A lesão do nervo periférico produz apoptose no corno dorsal da medula espinhal. No corno dorsal superficial (laminas I-III), os interneurônios contendo os transmissores GABA e glicina produzem inibição pré-sináptica e pós-sináptica. Após lesões parciais do nervo periférico, as IPSCs (células-tronco pluripotentes induzidas) aferentes evocadas nos neurônios da lâmina II são abolidas ou acentuadamente diminuídas como resultado de uma liberação pré-sináptica reduzida de GABA. Com base na coincidência temporal da morte celular apoptótica e na redução das correntes inibitórias após lesão do nervo, temos a hipótese de que a apoptose dos interneurônios inibitórios leva a uma diminuição da inibição da coluna vertebral e, assim, à dor neuropática (SCHOLZ et al., 2005).

3.3.1.2 Sensibilização central

Por sua vez, a sensibilização central ocorre quando a hiperexcitabilidade dos nociceptores periféricos causam mudanças secundárias no corno dorsal da medula espinhal, aumentando a atividade neuronal e consequente propagação dessa hiperexcitabilidade para os segmentos espinhais. Além de ativar sinais dolorosos na medula espinhal a partir de neurônios de baixo limiar como as fibras A e A (ORLANDO, 2011).

3.3.2 Tratamento farmacológico da dor neuropática

A maioria dos pacientes tratados para a dor neuropática responde fracamente ou negativamente aos medicamentos ou aos analgésicos (opióides) comuns, sendo os fármacos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes os principais representantes no tratamento deste tipo de dor, seja de origem periférica ou central. Os opióides agem nos receptores opióides ($M\mu$, Delta e Kappa) que se encontram estão localizados principalmente no sistema nervoso central, embora na presença de inflamação eles possam se expressar no sistema nervoso periférico, o que abre uma nova perspectiva para o uso tópico destes medicamentos, e os opióides podem ser antagonizada pela naloxona. Morfina, um agonista $M\mu$. No entanto alguns clínicos ainda resistam ao uso destes analgésicos principalmente pelo temor de uma de suas complicações, a depressão respiratória, e pela falta de conhecimento de alguns aspectos farmacológicos como a tolerância, a dependência física e psicológica, portanto alguns medicamentos adjuvantes são empregados para tratar sintomas que comumente acompanham as síndromes dolorosas ou para tratar os efeitos colaterais dos analgésicos empregados e os mais comuns são: antiácidos, antieméticos, ansiolíticos, antagonistas H₂, hipnóticos, laxativos, neurolépticos, os neurolépticos são úteis principalmente quando se usa morfina, atuando como antiemético e antialucínógeno (RIBEIRO, SCHMIDT, SCHMIDT, 2002; OLIVEIRA, TORRES, 2003; SCHESTATSKY, 2008).

Mais recentemente, tem sido propostos: o uso de estimulação magnética transcraniana no tratamento de alguns tipos de dor neuropática, visando a modulação dos sintomas dolorosos através da reorganização cortical induzida por esta técnica; e a estimulação sensitiva (TENS, estimulação medular, cerebral profunda) e neurocirúrgicos (simpatectomia, cordotomia, neurectomia radicular etc) oferecidos em alguns centros para pacientes refratários. No entanto, não existem até o momento conclusões definitivas sobre o papel da estimulação magnética na dor neuropática que permitam seu uso disseminado na prática clínica diária. Mas no entanto não existem até o momento conclusões definitivas sobre o papel da estimulação magnética o papel da estimulação magnética na dor neuropática e não existe evidência

científica suficientemente robusta para uma recomendação sistemática (SCHESTATSKY, 2008).

3.3.3 Perfil dos pacientes portadores de dor neuropática

Na medicina, a dor neuropática é comum na rotina clínica e causa prejuízos na qualidade de vida dos pacientes. A maioria dos casos se enquadra em quatro grandes classes: 1- Lesão nervosa periférica focal e multifocal (traumática, isquêmica ou inflamatória); 2- Polineuropatias periféricas generalizada (tóxicas, metabólicas, hereditárias ou inflamatória); 3- Lesões do SNC (acidente vascular cerebral, esclerose múltipla e lesão da coluna vertebral); 4- Complexos distúrbios neuropáticos (Complexo da síndrome da dor regional . CSDR) (BARON, 2006).

A incidência de pacientes portadores de dor neuropática tende a aumentar devido ao aumento de pacientes com doenças crônicas, como câncer, infecções causadas pelo VIH, e diabetes, e ao envelhecimento da população, visto que a dor neuropática é mais frequente em idosos, muitos portadores de diabete e de herpes zóster. (ORLANDO, 2011).

3.4 HISTÓRICO DA *CANNABIS SATIVA L.*

A história do uso da *Cannabis* (maconha) para fins terapêuticos remonta a 2737 a.c., quando foi incluído na farmacopeia chinesa do imperador Sheng-Nung. Desde então e até 1925, quando a Convenção de Génova incluiu-o na lista de drogas ilegais e perigosos, ele foi usado de diversas formas como no tratamento da dor, convulsões, espasmos e vômitos (CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015). A planta reapareceu quando seu uso estava no auge na década de 60, o que despertou o interesse da comunidade científica, que desde 1964 era responsável pelo isolamento e análise de seus componentes (ACEBAL, 2012). Foi necessário esperar até os anos 90 para obter provas de uma série de receptores de membrana e de substâncias endógenas que fornecem informação sobre a existência de um sistema de endocanabinóide (SEC) no sistema nervoso. O avanço na compreensão do funcionamento deste

sistema, assim como um maior conhecimento dos canabinóides presentes na planta e a sua interação no SEC, levou à produção de substâncias de origem sintética a ser testados como uma alternativa de uso terapêutico (CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015).

Atualmente a *Cannabis sativa* se encontra distribuída em várias regiões tropicais e temperadas do mundo. (ANGELES LOPEZ et al, 2016).

3.5 CLASSIFICAÇÃO E DESCRIÇÃO DA *CANNABIS SATIVA* L.

Uma planta anual e pertencente a família Cannabaceae, a *Cannabis sativa* L. foi classificada botanicamente pela primeira vez por Carl Linnaeus em 1753 (TROPICOS, 2016).

Planta herbácea medindo, no máximo, até 4 m de altura, dióica, angiospérmica, caule ereto e folhas palmadas. As folhas se encontram em pecíolos de até 7 cm de comprimento. Cada folha é composta por três a nove folhetos estreitos, de ápice agudo, com margens serrilhados e tricomas glandulares deitados sobre a viga e a parte inferior de cor mais clara. Os tricomas glandulares produzem uma resina como uma forma de proteger a planta contra as agressões externas. Tem inflorescências nas axilas das folhas superiores ou no término dos ramos, com brácteas herbáceas e glandulares. As inflorescências masculinas são ramificadas, frouxas e com muitas flores, enquanto as fêmeas são densas, mas possuem poucas flores (de 5 a 8). As flores masculinas são pediceladas, com perianto de 5 tépalas, e as femininas são sésil, com perianto todo membranoso e anexado ao ovário, persistente na fruta, ovário com um único fruto e dois estigmas. O fruto é um aquênio, com uma única semente grande, oval, um pouco comprimido, branco ou verde tingida de roxo, encerrada no perianto (ALIPI et al., 2009; TROPICOS, 2016).

3.6 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA *CANNABIS SATIVA* L.

A composição química da *Cannabis* foi amplamente estudada, e até hoje, descreveram cerca de 500 compostos, dentre os quais estão os canabinóides, canabidióis, THC, terpenos, flavonoides, alcalóides e estilbenos

(FLORES-SÁNCHEZ, DE BACKER, MC PARTLAND apud ANGELES LOPEZ et al, 2014).

Dos 70 metabólitos conhecidos da *Cannabis sativa*, o mais abundante é o canbidiol, e o mais estudado é o THC. Isto porque são capazes de interagir com o sistema completo de receptores endógenos pertencentes ao sistema endógeno (HONÓRIO; ARRÓIO; SILVA, 2006).

A concentração da maioria dos componentes estão na resina produzida nas tricomas da planta, em especial nas inflorescências femininas. Os canabinóides são sintetizados e acumulados como ácidos canabinóides, e os ácidos são descarboxilados gradualmente até atingir sua forma final, sem esperar pelo processo de secagem e armazenamento, o que não acontece com o THC e com o canabidiol (CBD) (JULIEN apud HONÓRIO; ARRÓIO; SILVA, 2006).

O efeito psicotrópico destes compostos é bem documentado, mas também têm sido atribuídos a eles outros efeitos farmacológicos, tais como: anti-nociceptiva, antiepiléptico, cardiovascular, imunossupressora, anti-emético, estimulante de apetite, anti-microbianos, anti-inflamatória, neuroprotector; e efeitos positivos em síndromes psiquiátricas: depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Estes efeitos podem ser produzidos pela natureza agonista ou antagonista de alguns destes canabinóides sobre os receptores CB1e/ou CB2. (ANGELES LOPEZ, et al, 2014).

3.6.1 Canabinóides

Classificados pelas suas origens, os canabinóides dividem-se em fitocannabinoides ou canabinóides naturais (sintetizados naturalmente pela planta *Cannabis*), canabinóides sintéticos (compostos similares gerados em laboratório) e os endocanabinóides (produzidos naturalmente pelos animais e seres humanos) (SUERO-GARCIA; MARTIN-BANDERAS; HOLGADO, 2015).

3.6.1.1 Fitocanabinóides ou canabinóides naturais

Dos 500 compostos que constituem a *Cannabis sativa*, 60 têm sido descritos, sendo que THC, o canabinol e canabidiol têm sido alguns dos mais estudados, pois têm ajudado a entender o funcionamento dos canabinóides exógenos no sistema endocanabinóide e os potenciais usos terapêuticos (CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015). Estudos realizados afirmam que o Δ^9 THC atua sobre os dois receptores endocanabinóides, explicando assim parte dos efeitos associados a este composto, como a diminuição da atividade motora, a hipotermia, a redução da dor e as ações psicoativas da *Cannabis*, embora a CBD tem menor afinidade com os receptores endocanabinóides, atua indiretamente sobre eles (SASTRE, 2010).

Este, por sua vez, poderia trazer grandes benefícios terapêuticos, incluindo ações anti-inflamatórias, possíveis efeitos anticonvulsivantes, antipsicóticos, ansiolíticos e anti-eméticos, embora sejam necessários estudos mais extensos. Além disso, note-se que a CBN, tem maior afinidade para o receptor CB2 que para o CB1. Sendo assim, atua de modo a reduzir a atividade da proteína quinase A, o que pode explicar o papel na regulação imune deste composto, e em que a referida proteína participa na regulação da atividade imunológica (PERTWEE, 2008).

3.6.1.2 Canabinóides sintéticos

De acordo com Casadiego-Mesa e Lastra-Bello (2015), são canabinóides sintéticos: os agonistas clássicos (que mantem a estrutura dos fitocanabinóides, como HY-210), os agonistas não clássicos (que são análogos bicíclicos e tricíclicos de Δ^9 THC, tais como CP-55244), os aminoalquilindoles que se diferem muito dos anteriores e cujo principal representante é a WIN-55212 e os eicosanóides os quais são derivadas, da estrutura da N-araquidonil-etanolamida (AEA), porém mais estáveis como a metanandamida.

3.7 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE (SEC)

O SEC refere-se a um sistema endógeno constituído por receptores do tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), ligantes endógenos e enzimas envolvidas na síntese e degradação dos endocanabinóides que contribuem para a regulação de várias funções incluindo a aprendizagem e memória, resposta ao estresse e dor, regulação do sono, mecanismos de recompensa, ingestão de alimentos, movimentos e controle postural (RODRIGUEZ CARRANZA, 2012).

É um importante modulador de diversas funções metabólicas de vários sistemas tais como imunitário, cardiovascular, gastrointestinal e reprodutor, e ainda em desenvolvimento neuronal (VALENZUELA et al, 2014).

Os agonistas endógenos dos receptores canabinóides, atualmente designadas por endocanabinóides, compreende-se em: 2-araquidonoilglicerol (2-AG), e anandamida ou N-aracondonoiletanolamina (AEA), sendo a última mais estudada. Essas são biossintetizadas a partir de fosfolipídios de membrana e por demanda com a finalidade de reduzir a sensibilidade à dor. (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; VALENZUELA, et al, 2014).

AEA se liga, seletivamente, com elevada afinidade a CB1 e com menor a CB2. Enquanto isso, o 2-AG se liga com quase a mesma afinidade para ambos os receptores (HONÓRIO; ARRÓIO; SILVA, 2006).

Os endocanabinóides sofrem recaptção neuronal assim que são liberados, e a anandamida é hidrolizada em produtos de degradação do ácido araquidônico e etanolamina pela ação de FAAH (*fatty acid amide hydrolase*), assim como, através da enzima MGL (*monoacyl glycerol*), a 2-AG é hidrolizado em ácido araquidônico e glicerol (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

A FAAH é uma enzima pós-sináptica e a MGL pré-sináptica, que agem controlando e degradando os níveis de AEA nos seus locais de síntese e os níveis de 2-AG após atuar no CB1, respetivamente. Por essa divergência, de exercer funções em locais diferentes, as enzimas se tornam um importante alvo farmacológico com uso terapêutico, quando modulados as suas atividades (PACHER; BATKAI; KUNOS, 2006).

Depois de exercer a sua função, a AEA é degradada pela ação da enzima N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva, enquanto que a 2-AG

é degradada pela ação de sn-1-diacilglicerol lipase seletiva.(VALENZUELA, et al, 2014).

De acordo com Lessa, Cavalcanti, e Figueiredo (2016), o SEC está ativo tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no periférico atuando na modulação espinhal, supraespinhal e periférica da dor, particularmente em processos inflamatórios e na hiperalgesia. Estudos também sugerem que, periféricamente quando ativado, o receptor CB1 age na redução tanto da hiperalgesia como da alodínia. A CB2 espinhal ativa interage no processo inflamatório que é mediado por astrócitos e microglia.

O SEC desregulamentado origina alterações em vários tecidos metabólicos, resultando em manifestações típicas da síndrome metabólica. (VALENZUELA, et al, 2014).

3.8 RECEPTORES DE CANABINÓIDES

O receptor CB1 foi descoberto em 1988 em células nervosas de rato. Células essas que medeiam a maioria das respostas do SNC aos canabinóides e é abundante nos gânglios da base, hipocampo, cerebelo, globus pallidus, substância negra e córtex cerebral. Depois em 1992, o ligante endógeno Anandamida, o seu efeito analgésico e tranquilizante, e o seu envolvimento na coordenação muscular e na secreção e função de alguns hormônios, foram identificados. Por fim em 1993 começou-se a estudar o CB2 presente em macrófagos de baço de rato, acontecimento que só ocorre fora do SNC e tem importância na atividade anti-inflamatória e imunossupressora. (BONFÁ, VINAGRE, FIGUEIREDO, 2008; ROBSON, 2001).

Os receptores de canabinóides, CB1 e CB2, pertencem à grande família de proteínas de membrana celular acoplados a proteína G, inicialmente descobertos como alvos moleculares do componente psicoativo da planta *Cannabis sativa*, a Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). O receptor CB1 é encontrado em maior abundância em áreas do sistema nervoso central relacionadas com a actividade motora (basais e cerebelo gânglios), a memória e a aprendizagem (hipotálamo), emoções (amígdalas) e endócrino (hipotálamo e medula espinhal), embora também possa ser encontrado em tecidos e órgãos periféricos e em

células somáticas da maioria dos tecidos (CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015; RODRIGUEZ CARRANZA, 2012). O receptor CB2 tem uma maior presença nas células dos sistemas imunitários e hematopoiéticos, no entanto, nos últimos anos, tem-se descrito a sua presença no cérebro e em alguns tecidos periféricos tais como o pâncreas e o fígado, desempenhando um importante papel na funcionalidade destes (PACHER; BATKAI; KUNOS, 2006).

Foram descobertos por clonagem molecular em ratos, e quando ativados, atuam inibindo a liberação de vários neurotransmissores excitatórios e inibitórios (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015). Foi confirmado que o receptor CB2 tem um efeito diferente sobre o organismo em relação ao CB1. Eles são expressos predominantemente, mas não exclusivamente, nas células do sistema imunológico e hematopoiético. Recentemente, os receptores CB2 funcionais foram identificados tanto nos neurónios como nas células gliais SNC (CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO, 2015).

Ambos os receptores, através da proteína G, inibem a adenilato ciclase e regulam a inibição de canais de íons, incluindo os canais de potássio e cálcio. Além de regular uma variedade de quinases intracelulares e regulam a ação de vários neurotransmissores como acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, serotonina, norepinefrina e opióides endógenos (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015).

A expressão do receptor CB1 é maioritária nos axónios e nas terminações nervosas, mas pode estar também nos dendritos e no soma dos neurónios. Sua presença no hipocampo está relacionada com os efeitos que seus agonistas têm na memória, na cognição e na aprendizagem (SASTRE, 2010).

Enquanto isso, a sua presença nos gânglios basais podem ter um papel importante na regulação motora, como evidenciado em alguns casos de Parkinson, em que há uma diminuição na ligação de endocanabinóides com receptores CB1. Além disso, a ativação no núcleo accumbens ativa o circuito de recompensa dopaminérgica, de modo que o uso de antagonistas selectivos

parece promissora no tratamento de dependências (SASTRE, 2010; PERTWEE, 2008).

Os agonistas CB2 como HU-308 ou JWH-133 têm um papel mediador em processos tais como a redução da pressão arterial, a inibição da motilidade intestinal, a ação anti-inflamatória e analgésica periféricamente. Tais propriedades anti-inflamatórias têm sido estudadas em processos de isquemia, o qual tem vindo a reduzir a excitotoxicidade através da diminuição da produção de moléculas inflamatórias em astrócitos e células microgliais. (CASADIEGO-MESA, LASTRA-BELLO, 2015).

Quanto a sua ação analgésica, que afirmou-se que age de modo semelhante quando são utilizados certos agonistas opióides. No entanto, deve notar-se que o efeito da ativação deste receptor ainda tem muitas incógnitas, porque o seu estudo foi menor em relação ao receptor de CB1, por isso requer uma investigação mais aprofundada. (HONÓRIO; ARRÓIO; SILVA, 2006).

3.9 FARMACOCINÉTICA DOS CANABINÓIDES

Em primeiro lugar, é necessário notar que tanto o THC, como muitos dos metabolitos sintetizados ou extraídos a partir da planta *Cannabis sativa*, são altamente lipofílicos e fracamente solúvel em água, de modo que, uma estimativa precisa da farmacocinética destes compostos é complicada, porque a sua dissolução é muito variável. No entanto, se expõe a farmacocinética de THC como um representativo do que acontece normalmente com este e compostos semelhantes ou os seus derivados, dependendo da sua via de administração (GROTENHERMEN, 2003).

Quando fumado, é rapidamente absorvido ligando-se a maioria das proteínas plasmáticas chegando rapidamente ao cérebro e em outras partes do organismo, quando inalado, pode ser detetado no plasma, mesmo alguns segundos depois da sua inalação, com picos de concentrações nos intervalos de 3 a 10 minutos, quando ingerido, a absorção é lenta e errática, apresentando a máxima concentração plasmática após uma ou duas horas após a ingestão, sendo que grande parte da substância é degradada pelo ácido do estômago (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

Existem também outras vias de administração como oftálmica, que se encontra de pico de concentração no momento da aplicação; sublingual, tendo relativamente efeitos rápidos, e retal, em que a biodisponibilidade é muito variável, dependendo das características dos supositórios. (CASADIEGO-MESA, LASTRA-BELLO, 2015).

No que diz respeito à distribuição de THC e metabólitos, assume-se que não existem processos de transporte específicos ou barreiras que afetam a sua concentração nos tecidos, de modo que este vai depender das propriedades físico-químicas desta substância. Assim, o THC é redistribuído para o tecido adiposo, resultando numa diminuição rápida dos níveis séricos (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

Devido às suas propriedades lipófilas, se acumula em alguns tecidos poucos vascularizados e de gordura corporal, e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica assim como a barreira placentária. Subsequentemente, ocorre metabolização, que ocorre principalmente na microsomal do fígado através de hidroxilação e oxidação catalizada por enzimas complexos de citocromo P450 (PASSAGLI; MARINHO; RICOY, 2013).

Finalmente, ácido THC é eliminado como metabólitos ácidos na urina (20-35%) e nas fezes (65-80%), 50% é excretada após 72 horas da administração e o restante pode demorar até semanas devido à acumulação nos tecidos adiposos (CASADIEGO-MESA, LASTRA-BELLO, 2015).

3.10 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Pesquisas nas últimas décadas, e o aumento do conhecimento dos receptores de canabinóides e de substâncias têm permitido o desenvolvimento de fármacos com indicações diferentes, dependendo da interação com o receptor do tipo agonista ou antagonista (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015).

Em relação aos receptores do tipo antagonista, tem se desenvolvido fármacos que inibem o apetite, indicados para pessoas que sofrem de obesidade (ROBSON, 2001).

Enquanto em relação aos agonistas, o seu efeito é antiemético é o mais conhecido e que permite a comercialização de alguns derivados de canabinóides em alguns países, conforme o caso da nabilona. O tratamento da náusea e vômitos associados a quimioterapia foi um dos primeiros usos terapêuticos de *Cannabis* e canabinóides que foram avaliados em pacientes resistentes a outros fármacos, tais como ondansetrona (antagonista 5-HT3) ou metoclopramida (D2 antidopaminérgica) (ZUARDI, 2006).

O seu efeito analgésico foi notável, especificamente na dor neuropática, pelo qual foi aprovado o uso em vários países, sendo utilizado em algumas doenças tais como a esclerose múltipla e na redução da espasticidade (COSTA, 2012). Além disso, a presença de ambos os receptores CB1 e CB2 em células do sistema imunológico e a evidência de que os canabinóides inibem a adenilato ciclase, sugerem um papel na modulação do sistema imunológico. No entanto, a ativação das células imunitárias por um número de estímulos inflamatórios modulados por receptores CB1 e CB2 de expressão nestas células, é um facto que tem sido associado com efeitos imunomoduladores dos canabinóides (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015).

Tem sido investigado que os canabinóides suprimem a produção de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, em culturas de células humanas e modelos animais, um efeito que se pensa ser mediada principalmente por receptores CB2. Além disso, através dos receptores CB2, canabinóides podem inibir a produção do fator de necrose tumoral (TNF) - α , e interleucinas pela microglia e pelos macrófagos. E também, os receptores CB2 parecem desempenhar um papel importante na regulação da migração de células como os macrófagos, os neutrófilos, as células NK e células B. Foi sugerido que os canabinóides são capazes de diminuir a produção de IL-2 e a proliferação e células T e podem alterar o perfil de citocina de uma forma dependente do CB2 (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015). No entanto, os receptores CB1 também têm sido associados a regulação da neuroinflamação (PERTWEE, 2008).

A anandamida, tem um papel chave na transmigração de leucócitos na esclerose múltipla. Também foi demonstrado que a ativação de receptores

CB1 por agonista sintética seletiva de CB1 (2'-cloroetilamida arachidonyl; ACEA) modula as condições induzidas pelo estresse e a neuroinflamação mediante a prevenção da diminuição da captação de glutamato e de expressão do transportador de aminoácidos excitatórios 2 (EAAT2), e o aumento de moléculas pró-inflamatórias (citocinas, factor nuclear kappa B - NF-kB) e enzimas como a NOS-2 e COX-2, em adição ao aumento da peroxidação lipídica. (VALENZUELA, et al, 2014).

Portanto, devido à variedade de ações neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, canabinóides têm sido propostos como agentes terapêuticos potenciais para doenças neurodegenerativas que se relacionam a respostas inflamatórias, tais como a doença de Alzheimer (EA), esclerose múltipla (MS), a esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington (EH) e da doença de Parkinson (EP) (ROSADO, 2015).

3.11 CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

Os efeitos da *Cannabis sativa* começaram a ganhar legitimidade quando isoladamente os seus compostos, o seu mecanismo de ação e seus receptores foram estudados. O primeiro dos compostos a ser isolado foi o canabinol em 1895, seguido do canabidiol em 1934, e por fim o THC em 1964. Em 1983 a Nabilona (análogo do THC sintético) foi comercializada e liberada para prescrições no Reino Unido, e é desde 1985 que cápsulas de THC sintético (Dronabinol) foram disponibilizadas ao uso médico restrito em EUA. Ao longo dos anos muitos estudos vêm sendo feitos baseados nessas descobertas com o objetivo de os aperfeiçoar e reconhecer os seus benefícios. Provou-se, então, que o CB 1 e o CB 2 desempenham um papel importante na nocicepção periférica, espinhal e supra-espinhal, e os canabinóides são analgésicos eficazes e representam um benefício na dor neuropática. (COSTA, 2012).

A dor neuropática é uma das doenças mais difícil de ser tratada, no entanto a administração de opióides é o único recurso farmacológico disponível, sendo este não eficaz em mais de 50% dos pacientes, considerado insatisfatório na área clínica. No entanto, os agonistas dos receptores

canabinóides apresentam maior eficácia no tratamento, baseado em algumas hipóteses, tal como na presença de receptores canabinóides em fibras de mielina A aferente primário, uma vez que a dor neuropática é em parte devido à descarga espontânea dessas fibras que contêm menos receptores opióides em relação aos receptores canabinóides. Outra hipótese baseia-se no fato de que os canabinóides não perderem eficácia no manejo da dor neuropática o que acontece com os opióides, ou seja, a expressão dos receptores CB1 é reduzida a um nível menor que a dos opióides. E por isso os canabinóides são considerados analgésicos eficazes com predominância de mecanismos não-opiáceos (MANZANARES, JULIAN, CARRASCOSA, 2006; ROBSON, 2001).

Poucos são os estudos que correlacionam os efeitos do receptor CB2 a dor neuropática. Mas após a descoberta deste segundo receptor, Ibrahim e colaboradores desenvolveram um estudo e projetaram um agonista seletivo do receptor CB2 que ao ativá-lo poderia reverter a hipersensibilidade sensorial observada nos estados de dor neuropática sem produzir efeitos colaterais do SNC. O agonista utilizado foi AM1241 pertencente a classe de aminoalquilindoles, e constatou-se que o composto possui alta afinidade e seletividade para o receptor CB2 o que resultou um sucesso no estudo, pois Os receptores canabinóides CB2 são um alvo potencial na redução dos efeitos secundários adversos que os medicamentos possam causar aos pacientes portadores de doença neuropática, caso que acontece com quase todos os fármacos que são administrados. Supõe-se que isso é devido a localização do CB2 que no caso se encontra fora do SNC (IBRAHIM et al., 2003). Mais tarde em 2012 outro estudo feito analisou o efeito da AM1241, e foram examinados o corno dorsal da medula espinhal e gânglios da raiz da dorsal. AM1241 produziu anti-alodinia profunda com os níveis imunorreactivos correspondentes de quinase activada por mitogéno: p38, interleucina-1, interleucina-10, a enzima endocanabinóide monoacilglicerol lipase e marcadores de activação de astrócitos que eram semelhantes aos controlos não neuropáticos. Em contraste, a AM1241 espinal não suprimiu as respostas microgliais aumentadas observadas em ratos neuropáticos. As diferenças nos marcadores fluorescentes foram determinadas em regiões anatômicas discretas aplicando métodos de análise espectral, que praticamente eliminaram o sinal não

específico durante a quantificação da intensidade específica de imunofluorescência. Estes dados revelam perfis de expressão que suportam as ações da dor patológica intradérmica de controlo AM1241 através de mecanismos anti-inflamatórios modulando factores gliais críticos e adicionalmente diminuindo os níveis de expressão de enzimas endocanabinóides degradativas (WILKERSON et al., 2012).

Os possíveis locais de ação dos canabinóides na distonia incluem gânglios basais, cerebelo, neurónios motores espinhais, nervos somáticos e junção neuromuscular e eles têm mais capacidade de suprimir mecanismos fisiopatológicos como o fenómeno de enrolamento associado a este tipo de dor. A dor neuropática surge como complicação de distonias. (MANZANARES, JULIAN, CARRASCOSA, 2006; ROBSON, 2001).

Estudos feitos avaliaram a eficácia da *Cannabis sativa* no tratamento de dor neuropática. Num desses estudos utilizaram a forma spray, como analgesia adjuvante no tratamento de dor central em pacientes com esclerose múltipla. Outro estudo utilizou forma inalatória, em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica, com melhora na intensidade da dor. E por último, observaram melhora na dor neuropática em pacientes com HIV. (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015).

O uso de canabinóides é um tratamento de opção em casos de dor refratária, em falhas terapêuticas ou eficácia insuficiente por ser um procedimento simples, fácil, de baixo custo, e racional. Sendo que para o seu uso sistemático, necessita de mais estudos. (SUERO-GARCIA, MARTIN-BANDERAS, HOLGADO, 2015).

3.11.1 Consequências adversas do uso da *Cannabis sativa* L.

As preocupações com relação às consequências adversas do uso da *cannabis* continuam crescendo e estudos têm contribuído para o esclarecimento de seus efeitos sobre alterações cognitivas e seu potencial de produzir dependência e sintomas de abstinência. Além dos seus efeitos prejudiciais durante a intoxicação aguda, que já são conhecidas há algum tempo, há evidências que o uso de longo prazo de *cannabis* resulte em déficits

cognitivos que demonstraram aumentar em função da frequência, duração, dose e idade de início da utilização de *cannabis*, causando efeitos adversos notavelmente na atenção, na inibição, na memória operacional e outras funções executivas, na memória verbal e outros processos de memória, além de alterar outras funções cognitivas tais como a percepção do tempo e o humor. Dentre os diversos sintomas presentes na síndrome de abstinência de maconha em usuários crônicos, ansiedade e insônia constituem as principais manifestações, cujo início tipicamente ocorre entre o segundo e o sexto dia. A sua magnitude e o seu tempo de curso parecem ser comparáveis aos do tabaco e à síndrome de abstinência induzida por outras drogas, o que comumente contribui para o desenvolvimento de dependência e dificuldade na interrupção do uso (CRIPPA, ZUARDI, HALLAK, 2010; SOLOWIJ, PESA, 2010).

Independente da *cannabis* ter ou não aplicações médicas válidas, ela possui claramente potenciais aditivos. O uso pesado da *cannabis* pode contribuir para o desenvolvimento de problemas psicossociais e relacionados à saúde, e um número crescente de pessoas procura tratamento para esses problemas, a maioria das quais não tem êxito em suas tentativas de deixar o uso (BUDNEY; VANDREY; STANGER, 2010). Sendo que a extensão em que os déficits cognitivos resultantes da *cannabis* podem ser reversíveis após a cessação do uso não é conclusiva. Um estudo sugere que a função pode ser recuperada a partir de um mês de abstinência, outro indica que a recuperação não ocorre após 28 dias de abstinência monitorada, e outros ainda sugerem que pode ocorrer recuperação parcial (SOLOWIJ; PESA, 2010).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento deste estudo, resultou da curiosidade e necessidade de aumentar o conhecimento, isto é, para melhor compreender os mecanismos de ação da *Cannabis sativa* e dos seus compostos, apostando nas suas propriedades terapêuticas mais precisamente no tratamento da dor neuropática.

Pesquisou-se e pôde constatar-se que a *Cannabis sativa* desde os tempos remotos já era utilizada no tratamento de algumas doenças mesmo sem estudos comprovativos de que o mesmo teria uma ação terapêutica satisfatória sobre os danos e sintomas. No entanto apostaram e testaram-no. Acredita-se que muitos que o utilizaram consideravam somente o seu efeito psicotrópico causado quando na sua administração.

Tempos mais tarde o seu uso se tornou excessivo por parte das pessoas que tinham como objetivo desfrutar da sua ação hipnótica, com isso se revelou os seus efeitos tóxicos, o que levou com que a *Cannabis* fosse ilegalizada e suspensa da área clínica. Vale ressaltar que os efeitos tóxicos por ele produzidos variam muito da dose administrada, do perfil e estado de saúde da pessoa e o seu uso concomitante com outras drogas.

Mas recentemente muitos estudos provaram como a *Cannabis sativa* poderá se tornar numa promessa na área farmacológica, mostrando ser mais eficaz que muitos fármacos, tendencialmente os opióides. Isso porque o mecanismo de ação da *Cannabis* está inteiramente ligado as reações cerebrais ou neurológicas o que está diretamente relacionado ao entendimento e propagação da dor.

A dor é um fenómeno que vem acompanhando a evolução da humanidade, portanto é um assunto de interesse na área da saúde. Conhecer como ele age, a sua origem e o seu tratamento é de grande valia principalmente para os pacientes. Não sendo muito diferente para o profissional da saúde, pois este é o responsável no seu controle e eliminação.

Atualmente o recurso de que o profissional dispõe para a amenização e/ou tratamento da dor são os opióides, que são analgésicos que atuam nos receptores neuronais dos opióides causando uma insensibilidade a dor. Mas esse é um recurso não considerado totalmente satisfatório pelo fato de alguns medicamentos pertencente a esta família apresentar alguns efeitos adversos no paciente, principalmente no portador da dor neuropática.

Considerando que a dor neuropática é uma dor crônica e uma das mais difíceis de ser tratada, tornou-se num desafio aos estudiosos da área médica.

Mas sabendo que ela é causada por uma lesão ou disfunção do SN resultado da ativação anormal da via nociceptiva causando interrupção da bainha de mielina das fibras nervosas provocando os seguintes sintomas: hiperalgesia, alodinia e dor espontânea, pode-se relacionar o efeito da *Cannabis sativa* no tratamento da mesma. Isso porque, os canabinóides, principalmente o THC, age nos receptores do SEC (CB1 e CB2) controlando as suas ações na modulação espinhal, supraespinhal e periférica da dor, particularmente em processos inflamatórios e na hiperalgesia.

Conclui-se então que os canabinóides por agirem em receptores que estão presentes no sistema nervoso central e periférico que regulam a ação da dor, e se encontrarem em maior quantidade nas fibras poucas ou não mielinizadas do que receptores de opióides, esses se tornam num recurso terapêutico mais satisfatório que os opióides. Pois os canabinóides, no caso o THC, agem rapidamente nos receptores causando uma resposta e inibindo a dor e não causar efeitos adversos colaterais, sendo que, agonistas do receptor CB2 agindo e ativando-o podem reverter a hipersensibilidade sensorial observada nos estados de dor neuropática.

Provavelmente em alguns anos a *Cannabis sativa* será disponibilizado para prescrições médicas no tratamento da dor neuropática, entre outras doenças, no âmbito das muitas descobertas que têm sido feitas no que diz respeito aos seus efeitos terapêuticos.

Uma droga considerada ilegal na maioria dos países, a *Cannabis* se encontra no terceiro lugar das drogas mais usadas mundialmente. Acredita-se que podendo conciliar os seus benefícios a saúde, nomeadamente a dor neuropática que é uma das doenças que mais assola a população e não tem tratamento eficaz, poderá viabilizar a sua legalização e um possível aumento da sua utilização por parte das pessoas e consequentemente uma diminuição no tráfico, o que até hoje é um empecilho para muitos estudos e a sua liberação na área clínica.

REFERÊNCIA

ACEBAL, L. R. **Arquitectura subcelular del sistema endocannabinoide en el núcleo ventromedial del hipotálamo del ratón**. 2012. 349 f. Tese (Doutorado em Neurociências) . Faculdade de Medicina e Odontologia, Universidad del País Vasco, Leioa, 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/Ela%C3%ADne/Downloads/TesisDoctoralRegeroAcebal.pdf>. Acesso em 23 de maio de 2016.

ALIPI, A. M. H. et al. **Cannabis sativa L.** 16, ago. 2009. Disponível em: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>. Acesso em 1 de nov de 2016.

ANGELES LOPEZ, G. E. et al . **Cannabis sativa L., una planta singular**. **Rev. mex. cienc. farm**, México , v. 45, n. 4, p. 1-6, dic. 2014 . Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lang=pt Acesso em: 20 de jun. de 2016.

ANTUNES, F. M. F. D. **Investigação do efeito de analgésicos no pós-operatório de ratos wistar submetidos ao modelo de cirurgia estereotáxica**. 2013. 56 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Animal Comparada) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade do Rio Grande, Rio Grande, 2013. Disponível em: < <http://repositorio.furg.br/bitstream/handle/1/6200/2013-11-19-MariaFernandaDorregoAntunes.pdf?sequence=1>>. Acesso em 4 de nov de 2016.

APPOLINÁRIO, F. **Metodologia da ciência: filosofia e prática da pesquisa**. 2. ed. rev. e atual São Paulo: Cengage Learning, 2012.

AQUINO, C. C. **Receptores sensoriais e circuitos neuronais: oi, medicina**. 31, ago. 2012. Disponível em: < <https://oimedicina.wordpress.com/2012/08/31/receptores-sensoriais-e-circuitos-neuronais/>>. Acesso em 12 de out de 2016.

BARON, R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain- a clinical perspective. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 2, n. 2, p 95-106, 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/nrneurol/journal/v2/n2/full/ncpneuro0113.html>. Acesso em 1 de nov. de 2016.

BARREIRA, A.; GOMES,. **Avaliação e Registo da Dor: Um Imperativo em Enfermagem**. **Resources in Nursing**, 2010. Disponível em: http://www.infiressources.ca/fer/depotdocuments/Avaliacao_da_dor-O_Gomes-mars2010.pdf Acesso em: 10 de out de 2016.

BETBEDÈ, A. et al., **Psiquiatria Interdisciplinar**. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2016. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=N_1EDQAAQBAJ&pg=PT639&lpg=PT63

[9&dq=O+neur%C3%B4nio+pertencente+a+via+ocupa+a+l%C3%A2mina+l+da+Medula+Espinhal+e+cruza+imediatamente+para+o+lado+contr%C3%A1rio&source=bl&ots=nkvN10vO3s&sig=5XwkHxGpnlGAuSljNGJ_Uf_Lhps&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwi0jKvCv5_QAhVKG5AKHfpNAF8Q6AEIlzAB#v=onepage&q=O%20neur%C3%B4nio%20pertencente%20a%20via%20ocupa%20a%20l%C3%A2mina%20l%20da%20Medula%20Espinhal%20e%20cruza%20imediatamente%20para%20o%20lado%20contr%C3%A1rio&f=false](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2711186). Acesso em 6 de nov de 2016.

BIOMED CENTRAL. **Molecular pain**: Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain. 27, set. 2007. Disponível em: <http://molecularpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-8069-3-27>. Acesso em 13 de out de 2016.

BONFA, L.; VINAGRE, R. C. de O.; FIGUEIREDO, N. V. de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 58, n. 3, p. 267-279, jun 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 3 nov. 2016.

BRUCKI, Sonia M. D. et al. Cannabinoids in neurology. Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 371-374, Apr. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000400371&lang=pt Acesso em: 20 de jun. de 2016.

BUDNEY, A. J.; VANDREY, R. G.; STANGER, C. Intervenções farmacológica e psicossocial para os distúrbios por uso da cannabis. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 546-555, Maio 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500008&lng=en&nrm=iso Acesso em 03 de dez de 2016.

CÁLCULO RENAL, Org. **Dor**. Disponível em: <<http://www.calculorenal.org/dor.htm>>. Acesso em 12 de out de 2016.

CASADIEGO-MESA, A. F.; LASTRA-BELLO, S. M. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. **rev.fac.med.**, Bogotá, v. 63, n. 3, p. 501-510, July 2015. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112015000300018&lang=pt Acesso em 20 de jun. de 2016.

CORTES-SALAZAR, FELIPE et al. EFFECTS OF CB1 CANNABINOID RECEPTOR ACTIVATION IN THE NUCLEUS ACCUMBENS SHELL ON FEEDING BEHAVIOR. **Act.Colom.Psicol.**, Bogotá, v. 17, n. 2, p. 61-68, Dec. 2014. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-91552014000200007&lang=pt Acesso em: 20 de jun. de 2016.

COSTA, J. **Efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* no sistema nervoso central**. 2012. 22 f. Trabalho (Disciplina Neurofisiologia do Curso de Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde) . Universidade da Amazônia, Belém, 2012. Disponível em: <http://docslide.com.br/documents/Cannabis-sativa-no-tratamento-de-dor-neuropatica.html>. Acesso em 23 de out de 2016.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C.. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 32, n. 1, p. 556-566, Maio, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500009&lng=en&nrm=iso Acesso em 03 de dez de 2016.

FERREIRA, M. de O. **O mecanismo da dor neuropática com intervenção terapêutica da gabapentina**. 2015. 49 f. Monografia (Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2015. Disponível em: < <http://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/884/1/Maiana.pdf>>. Acesso em 4 de nov de 2016.

FISIO VITAE. **Classes de dor**. Disponível em: < <http://fisiovitae.com.br/wp-content/uploads/2011/05/Classes-de-dor.pdf>>. Acesso em 10 de out de 2016.

FISIOTERAPIACOMENTADA. **Dor**. 12, maio. 2013. Disponível em: < <https://fisioterapiacomentada.wordpress.com/2013/05/12/16/>>. Acesso em 11 de out de 2016.

FREE, M. M. Cross-cultural conceptions of pain and pain control. **Baylor University Medical Center. Proceedings**, Texas, v. 15, n. 2, p. 143-145, apr. 2002. Disponível em: <http://search.proquest.com/openview/feb2bd7c78774f1eedc81cc448a553f/1?q-origsite=gscholar>. Acesso em 2 de nov de 2016.

GARCIA, J. B. S. et al. Central neuropathic pain. **Rev. dor**, São Paulo , v. 17, n. 1, p. 67-71, 2016 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-001320160005000067&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 dez 2016.

GODOY-MATOS, A. F. de et al . O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 390-399, Apr. 2006 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200025 Acesso em: 20 jun de 2016.

GOSLING, A. P. Mecanismos de ação e efeitos da fisioterapia no tratamento da dor. **Rev Dor**. São Paulo, v. 13. n. 1. p. 65-70. jan/mar. 2013. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v13n1/a12v13n1>>. Acesso em 02 de dez de 2016.

GRESS, M. A. K. A. **Fisiologia da dor**. Disciplina de Fisiologia Veterinária, Universidade Federal Fluminense. Disponível em: <http://www.uff.br/fisiovet1/Dor.pdf>. Acesso em 2 de ago de 2016.

GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. **Clin Pharmacokinet**. v.42, n. 4, p. 327-60, fev. 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/10846458_Grotenhermen_F_Pharmacokinetics_and_pharmacodynamics_of_cannabinoids_Clin_Pharmacokinet_42_327-360>. Acesso em 1 de maio de 2016.

HONORIO, K. M; ARROIO, A; SILVA, A. B. F. da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 29, n. 2, p. 318-325, Abr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200024&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 de maio de 2016.

IBRAHIM, M. M. et al., Activation of CB₂ cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: Pain inhibition by receptors not present in the CNS. **Proc Natl Acad Sci**, Estados Unidos de América, v. 100, n. 18, p. 10529-33, set 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC193595>>. Acesso em 4 de nov de 2016.

INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR. Projeto Dor. **Dor**: O que é. Disponível em:< <http://dor.biochemistry-imm.org/cat.php?catid=24>>. Acesso em 27 de ago de 2016.

KRAYCHETE, D.; GOZZANI, Judymara Lauzi; KRAYCHETE, Angiolina Campos. Dor neuropática: aspectos neuroquímicos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas , v. 58, n. 5, p. 492-505, out. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000500008&lng=en&nrm=iso. Acesso em 31 de out de 2016.

KOMAKI, Y. et al. Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia. **Scientific Reports**. 29 nov. 2016. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep37802>. Acesso em 01 de dez de 2016.

LAMEIRA, M. P. M. **As atitudes dos enfermeiros face avaliação da dor crônica nos doentes oncológicos**. 2009. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Dor) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, 2009. Disponível em: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/2023/3/ulsd057826_tm_dissertacao.pdf>. Acesso em 21 de set de 2016.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Rev. dor**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 47-51, Mar. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000100047&lang=pt Acesso em: 20 de jun de 2016.

MANZANARES, J; JULIAN, MD; CARRASCOSA, A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. **Curr Neuropharmacol**. v. 4, n. 3, p. 239-257, jul 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430692/>>. Acesso em 23 de set de 2016.

MCNICOL, E. D.; MIDBARI, A., EISENBERG, E. Opioids for neuropathic pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 29 ago. 2013. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006146.pub2/pdf>. Acesso em: 01 de Novembro de 2016.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms**. 2 ed. Seattle: IASP Press, 2002. Ix-x. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>. Acesso em 3 de ago de 2016.

NUNES, A. C. et al., **Mecanismo da dor**. Extremos da tolerância humana. 4 nov. 2009. Disponível em: < <http://extremos-biobio.blogspot.com.br/2009/11/mecanismo-da-dor.html>>. Acesso em 5 de nov de 2016.

OLIVEIRA, A. S.; TORRES, H. de P. O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. **Rev Bras Anesthesiol**. v. 53. n. 5. p. 664-662. 2003. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rba/v53n5/v53n5a13.pdf>>. Acesso em 02 de dez de 2016.

ORLANDO, C. F. P. **Mecanismos da dor neuropática** (revisão de literatura). 2011. 31 f. Seminário (Programa de Pós-graduação em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Goiânia, 2011. Disponível em:< https://portais.ufg.br/up/67/o/semi2011_Camila_Franca_1c.pdf>. Acesso em: 31 de out de 2016.

OTTAWA (ON). Cannabinoid Buccal Spray for Chronic Non-Cancer or Neuropathic Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines. **CADTH**. 21 set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089684/>. Acesso em 01 de dez de 2016.

PACHER, P.; BATKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacol Rev.** V. 58, n. 3, p. 389-462, set. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/>>. Acesso em 30 de abr de 2016.

PAIVA, E. dos S. et al. Manejo da dor. **Rev Bras Reumatol.** v. 46, n.4, p. 292-296, jul/ago, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n4/31827.pdf> Acesso em: 11 de maio de 2016.

PASSAGLI, M. F.; MARINHO, P. A.; RICOY, C. D. R. Drogas modificadoras. In: PASSAGLI, M. F. **Toxicologia Forense: Teoria e prática.** Millennium, 2013.

PEDROSO, R. A.; CELICH, K. L. S., Dor: quinto sinal vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 15, n. 2, p. 270-6, abr/jun de 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n2/a10v15n2> Acesso em: 6 de out de 2016.

PERISSINOTTI, D. M. N. **Orientação aos cuidadores e doentes com dor: a dor é sua. você não é dela,** 2016. Disponível em: <http://www.sbed.org.br/sites/arquivos/downloads/orientacaoaoscuidadoresedontescomdorcronica2.pdf> Acesso em: 10 de jun. de 2016.

PERTWEE, R. G. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and ⁹-tetrahydrocannabivarin. **Br J Pharmacol**, v. 153, n. 2, p. 199-215. jan. 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219532/>>. Acesso em 24 de abr de 2016.

PORTUGAL, Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde. **A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor.** Lisboa, 2003.

RESENDE, M. A. C. de et al., Perfil da dor Neuropática: a propósito do exame neurológico mínimo de 33 pacientes. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Campinas , v. 60, n. 2, p. 144-148, abr. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942010000200006&lng=en&nrm=iso. Acesso em 1 de nov. de 2016.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Rev Bras Anestesiologia.** v. 52. n. 5. p. 644-651. 2002. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rba/v52n5/v52n5a15.pdf>>. Acesso em 02 de dez de 2016.

ROBSON, P. Therapeutic aspects of Cannabis and cannabinoids. **The British Journal of Psychiatry**, Reino Unido, fev. 2017. Substance Misuse Papers, v. 178, n. 2, p. 107-115. Disponível em: <http://bjp.rcpsych.org/content/178/2/107>. Acesso em: 2 de set de 2016.

RODRIGUEZ CARRANZA, Rodolfo. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. **Salud Ment**, México , v. 35, n. 3, p. 247-256, jun. 2012 . Disponível em <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000300009&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 23 de abr 2016.

ROSADO, J. R. S. **Potencial farmacológico dos canabinóides sintéticos nas doenças neurodegenerativas**. 2015. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2015. Disponível em: <<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/11044/1/Rosado,%20Joana%20Raquel%20Samora.pdf>>. Acesso em 23 de abr de 2016.

SASTRE, C. B. **Estudio neuropatológico y funcional del sistema endocannabinoide glial en procesos neuroinflamatorios**. 2010. 175 f. Tese (Doutorado em Ciências Químicas) . Faculdade de Ciências Químicas, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2010. Disponível em: <http://eprints.ucm.es/10761/1/T31821.pdf>. Acesso em 7 de abr de 2016.

SCHESTATSKY, P. et al. Promising treatments for neuropathic pain. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 11, n. 72, p. 881-888, nov. 2014 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014001100881&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 4 nov. 2016.

SCHESTATSKY, P. Definição, diagnostic e tratamento da dor neuropática. **Rev HCPA**. v. 28. n. 3. p. 177-87. 2008. Disponível em: <http://cadastro.abneuro.org/site/Dor_neuropa%C2%B4tica_Pedro_Schestatsky.pdf>. Acesso em 02 de dez de 2016.

SCHOLZ, J et al., Blocking Caspase Activity Prevents Transsynaptic Neuronal Apoptosis and the Loss of Inhibition in Lamina II of the Dorsal Horn after Peripheral Nerve Injury. **Journal of Neuroscience**, 10 ago. 2005. v. 25, n. 32, p. 7317-7323. Disponível em:< <http://www.jneurosci.org/content/25/32/7317.long>>. Acesso em 2 nov de 2016.

SOLOWIJ, N.; PESA, N. Anormalidades cognitivas no uso da cannabis. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 32, n. 1, p. 531-540, Maio, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500006&lng=en&nrm=iso Acesso em 03 de dez de 2016.

SOUSA, M. F. O enfermeiro e as técnicas não farmacológicas no controlo da dor: informação/aplicação. In: QUARTILHO, JM; et al. **Cadernos de Psiquiatria Social e Cultural**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: < [https://books.google.com.br/books?hl=pt-PT&lr=&id=gaiECwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA135&dq=METZER,+christiane+\(et+al\)+%E2%80%93+Cuidados+de+enfermagem+e+dor,+Lusoci%C3%A2ncia,+Loures,+2002&ots=WR33H0qWXq&sig=NcwvpQYdbf0Vi5W_BPFRzKxKZO0#v=onepage&q=METZER%2C%20christiane%20\(et%20al\)%20%E2%80%93%20C](https://books.google.com.br/books?hl=pt-PT&lr=&id=gaiECwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA135&dq=METZER,+christiane+(et+al)+%E2%80%93+Cuidados+de+enfermagem+e+dor,+Lusoci%C3%A2ncia,+Loures,+2002&ots=WR33H0qWXq&sig=NcwvpQYdbf0Vi5W_BPFRzKxKZO0#v=onepage&q=METZER%2C%20christiane%20(et%20al)%20%E2%80%93%20C)>

[uidados%20de%20enfermagem%20e%20dor%2C%20Lusoci%C3%AAncia%2C%20Loures%2C%202002&f=false](#)>. Acesso em 22 de ago de 2016.

SUERO-GARCIA, Carlos; MARTIN-BANDERAS, Lucia; HOLGADO, M^a Ángeles. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharm**, , v. 56, n. 2, p. 77-87, 2015 . Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lang=pt Acesso em: 20 de jun. de 2016.

TROPICOS. ***Cannabis sativa*** L. disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/21302042>. Acesso em 1 de nov de 2016.

VALENZUELA, C. et al. Sistema endocanabinoide y desarrollo de esteatosis hepática. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 142, n. 3, p. 353-360, março 2014 . Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000300010&lang=pt Acesso em: 20 de jun. de 2016.

VIEGAS JR, C; BOLZANI, V. da S; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 29, n. 2, p. 326-337, abr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200025&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 de nov 2016.

WILKERSON, J. L. et al. Immunofluorescent spectral analysis reveals the intrathecal cannabinoid agonist, AM1241, produces spinal anti-inflammatory cytokine responses in neuropathic rats exhibiting relief from allodynia. **Brain Behav.** v. 2. n. 2. mar, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345359/>>. Acesso em 02 de dez de 2016.

ZUARDI, A. W. História da Cannabis como medicamento: uma revisão. **Rev Bras Psiquiatr.** São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153-7, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v28n2/29785.pdf>>. Acesso em 2 de maio de 2016.