



O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOR EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

The use of cannabinoids in the treatment of pain in patients with sickle cell disease

Bruna Chati Gomes¹, Regina M. Holanda De Mendonça², Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo³

¹Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Residência em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, Campinas – SP. ^{2,3}Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, Campinas – SP.

Resumo

A Doença Falciforme (DF) é caracterizada por dor crônica com crises vaso oclusivas dolorosas aguda intermitente. Recentemente, vários novos medicamentos demonstraram eficácia na prevenção ou redução da frequência de crises de dor vaso-oclusiva. No entanto, as terapias para a dor crônica na DF permanecem pouco investigadas. Os opioides continuam sendo base do tratamento, apesar das desvantagens que incluem constipação, prurido, depressão respiratória e risco de dependência. Dentre as opções para o tratamento de várias condições dolorosas, os canabinoides têm sido cada vez mais considerados e podem ser uma opção para o tratamento da dor na DF. O objetivo deste estudo foi determinar a extensão do uso de *Cannabis sativa* para o alívio da dor e outros sintomas e seus efeitos colaterais em pacientes com DF. O presente estudo utilizou a plataforma PubMed, conduzindo uma revisão de literatura a partir de pesquisas bibliográficas de artigos publicados utilizando com descritores “*cannabinoid and sickle cell disease*”, “*cannabis and sickle cell disease*” e “*marijuana and sickle cell disease*”. Os estudos estabelecem uma base lógica para a investigação dos possíveis efeitos terapêuticos da *C. sativa* ou canabinoides na DF. A maconha medicinal pode reduzir o uso ilegal de maconha e os riscos e custos relacionados para pacientes com doença falciforme.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Maconha Medicinal; Doença Falciforme; Analgesia.

Abstract

Sickle Cell Disease (SCD) is characterized by chronic pain with acute intermittent painful vaso-occlusive crises. Recently, several new drugs have demonstrated efficacy in preventing or reducing the frequency of vaso-occlusive pain attacks. However, therapies for chronic pain in SCD remain poorly investigated. Opioids remain the mainstay of treatment, despite disadvantages that include constipation, pruritus, respiratory depression, and risk of addiction. Among the options for the treatment of various painful conditions, cannabinoids have been increasingly considered and may be an option for the treatment of pain in SCD. The aim of this study was to determine the extent of the use of *Cannabis sativa* for the relief of pain and other symptoms and its side effects in patients with SCD. The present study used the PubMed platform, conducting a literature review from bibliographic searches of published articles using the descriptors “*cannabinoid and sickle cell disease*”, “*cannabis and sickle cell disease*” and “*marijuana and sickle cell disease*”. The studies establish a rationale for investigating the possible therapeutic effects of *C. sativa* or cannabinoids in SCD. Medical marijuana can reduce the illegal use of marijuana and the related risks and costs for patients with sickle cell disease.

Keywords: *Cannabis sativa*; Medical Marijuana; Sickle Cell Disease; Analgesia.



Introdução

Doença Falciforme (DF) é um termo genérico usado para se referir a uma mutação genética, transmitida por herança recessiva, que no processo de produção da hemoglobina A (HbA) origina a hemoglobina mutante S (HbS) e outras como a C, D, E, etc. Estas formas mutantes, pareadas com a HbS, integram o grupo denominado DF, sendo a doença em estado homocigótico SS a mais conhecida e inicialmente denominada de anemia falciforme (RODRIGUES; MENEZES; LUNA, 2013). Trata-se de uma doença crônica que evolui com quadros agudos, mas com possibilidades terapêuticas que podem proporcionar melhor condição de vida para as pessoas acometidas (BRASIL, 2015a; CARVALHO et al., 2014).

A Anemia Falciforme (AF) caracteriza a manifestação mais grave da DF. O indivíduo possui homocigose para a Hemoglobina S, com dois genes da hemoglobina falciforme, formando o genótipo HbSS. Na AF, o paciente apresenta complicações e sintomas característicos da doença (CARVALHO et al., 2014). Os portadores de DF são acometidos desde o início de suas vidas pelos fenômenos de vaso-oclusão, que têm como consequência a lesão tecidual irreversível dos diferentes órgãos. Tais lesões são responsáveis pela manifestação clínica mais característica da DF, que é a dor em extremidades, região lombar, abdome ou tórax. A crise algica manifesta-se, comumente, a partir dos 24 meses de vida e se torna a causa mais comum de procura ao serviço de emergência pelo paciente e, muitas vezes, resulta em internação hospitalar (ATAIDE; RICAS, 2017).

Na última década, o tempo de vida potencial da pessoa com doença falciforme melhorou notavelmente em grande parte como resultado da triagem neonatal, imunizações, melhor detecção e tratamento de infecções e medicamentos modificadores da doença, como a hidroxiureia (AZAR; WONG, 2016). Em países de alta renda, em média, a expectativa de vida é de 67 anos (KATO, 2018). Vale ressaltar que, os tratamentos específicos para a DF ainda são inexistentes, o que justifica a relevância do diagnóstico precoce. Após a constatação da enfermidade, iniciam-se os protocolos de tratamento estabelecidos por grupos cooperativos nacionais ou internacionais, baseados essencialmente na combinação de diferentes medicamentos de uso contínuo e tratamento de suporte. Devido à intensidade do tratamento é importante que ele ocorra em centro especializado no tratamento de doenças hematológicas.

Os opioides continuam sendo a base do tratamento, apesar das desvantagens que incluem constipação, prurido, depressão respiratória e risco de dependência. O aumento da incidência de mortes associadas aos opioides causou mais a hesitação ao uso deles entre os médicos, comprometendo potencialmente o tratamento da dor na DF. Há evidências crescentes de que a *Cannabis sativa* (Maconha) ou os canabinoides, os compostos químicos ativos da *C. sativa*, podem ser um tratamento eficaz não opioide para a dor. A maconha pode ser uma opção de tratamento potencial para pessoas com AF. Há evidências de qualidade moderada de que os canabinoides estão associados a uma redução de 30% nos níveis neuropáticos (MUCKEET al., 2018).

Os canabinoides têm propriedades analgésicas e anti-inflamatórias e podem melhorar a ativação dos mastócitos, o tráfego e adesão de leucócitos, a inflamação neurogênica, o estresse oxidativo, a ativação endotelial e a hiperalgesia através dos receptores canabinoides 1 e 2 (ELIKKOTTIL et al., 2009; VICENT et al., 2016). Além dos efeitos analgésicos do Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), o principal canabinoide psicoativo da *C. sativa*, existem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas supostamente associadas ao canabidiol (CBD) (MECHOULAM et al., 2002; FASINU et al., 2016).



Essas descobertas forneceram a base para a realização de estudos que garantam os princípios da segurança e eficácia da *Cannabis sativa* em adultos com DF e dor crônica. Foi realizada uma pesquisa sistemática no banco de dados no PubMed até 1º novembro de 2020 usando as palavras-chave “cannabinoid and sickle cell disease”, “cannabis and sickle cell disease” e “marijuana and sickle cell disease”. Também foi feito o acesso aos textos completos das referências cruzadas relevantes dos resultados da pesquisa.

Objetivo

Discutir, por meio de uma revisão da literatura, o uso de canabinoides no tratamento da dor em pacientes com doença falciforme.

Método

O presente estudo utilizou a plataforma PubMed como fonte principal de informações. Conduziu-se uma revisão de literatura a partir de pesquisas bibliográficas de artigos publicados utilizando contendo os seguintes descritores “*cannabinoid and sickle cell disease*”, “*cannabis and sickle cell disease*” e “*marijuana and sickle cell disease*”. Nenhum corte temporal foi estabelecido, e qualquer artigo que respondesse à estratégia de busca foi incluído na revisão.

Resultados

Após a busca, verificou-se que 45 trabalhos discutiam o tema de pesquisa. Sendo assim, os mesmos lidos, resumidos, e suas informações mais importantes foram compiladas na seção a seguir.

Revisão da Literatura

Doença falciforme

A Doença Falciforme (DF) apresenta alguns genótipos, sendo que os mais conhecidos são: a homozigose da Hemoglobina S (HbSS); e as heterozigoses da Hemoglobina S, a HbAS, a HbS-beta-talassemia, associação da hemoglobina falciforme com a hemoglobina que possui o gene que expressa a beta talassemia; e a dupla heterozigose HbSC, associação entre a Hemoglobina S e a hemoglobina C, e HbSD, associação entre a Hemoglobina S e a Hemoglobina D (VALENCIO; DOMINGOS, 2016). Mundialmente, aproximadamente 20 a 25 milhões de pessoas têm doença falciforme e, anualmente, 300.000 bebês nascem com a doença (POKU; CARESS; KIRK, 2018).

O paciente apresenta manifestações clínicas como processos inflamatórios, lesão tecidual por hipóxia, anemia, síndrome torácica aguda, episódios de dor, úlceras de perna e falência de múltiplos órgãos, além do desenvolvimento de doenças infecciosas por bactérias. (ALMEIDA; BERETTA, 2017; LOBITZ et al., 2018). O diagnóstico precoce da DF se dá por meio do teste de triagem neonatal (teste do pezinho), que é coletado desde 48 horas após a alimentação inicial até o quinto dia do recém-nascido (BRASIL, 2015b). A partir dos 04 (quatro) meses de idade, o diagnóstico é feito pela pesquisa de eletroforese de hemoglobina no sangue, método *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) adotado pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Quanto mais cedo for a detecção da doença, mais rápido se inicia os cuidados preventivos e determinantes, e diminuem-se as complicações e morbimortalidades.

Atualmente, não há tratamento específico para esta doença, mas alguns procedimentos preventivos ou paliativos têm sido realizados para minimizar seu impacto com a utilização de fármacos como a 5-azicitidina utilizam-se de moléculas covalentes (isocianatos e clofibrato),



suplementação com arginina, drogas vegetais, transfusão de sangue regular, drogas quelantes de ferro, introdução de hidroxíureia. Pacientes com DF são suscetíveis à infecção, portanto, a vacinação para as principais doenças é importante (WAGNER et al., 2005; BRUNETTA et al., 2010).

Há evidências crescentes de que a *Cannabis sativa* ou os canabinoides, os compostos químicos ativos da *C. sativa* podem ser um tratamento eficaz não opioide para a dor. Há evidências de qualidade moderada de que os canabinoides estão associados a uma redução de 30% na dor neuropática (MUCKE et al., 2018). Nesse sentido se faz necessário à investigação mais detalhadamente do uso dessas substâncias em ensaios clínicos maiores e mais longos em pacientes com doença falciforme.

Dor associada à doença falciforme

A dor é o resultado da obstrução da microcirculação causada pelo afoçamento das hemácias. Este é o mais dramático quadro da doença, pois as crises álgicas ocorrem inesperadamente. A crise dolorosa ocorre, às vezes, após episódio infeccioso, sugerindo que febre, desidratação e acidose podem desencadear a vasclusão. A dor também pode se instalar após o resfriamento súbito da pele ou exposição a estresse físico ou emocional. O quadro álgico pode ser agudo, subagudo ou crônico e vir acompanhado de febre com edema e calor na área afetada (LOBO et al., 2007).

Os quadros álgicos podem ser classificados de acordo com a sua origem. Quando a dor ocorre em consequência de lesão tecidual, secundária a um estímulo (calor, pressão, corte) ou provocado por uma doença, a dor é chamada de "nociceptiva". Neste caso, o fenômeno é associado à inflamação do tecido danificado e o sistema nociceptivo fica mais sensível. Com a resolução do dano tecidual, o estímulo termina. A crise álgica ou vasclusiva está dentro do grupo de dores nociceptivas, que podem ser do tipo somática ou visceral. A dor neuropática ocorre quando os axomas sensoriais ou as células nervosas estão danificados, causando uma mudança no sistema nervoso e isto se traduz por hipersensibilidade, seja na área lesada ou no tecido circundante. A dor, nestes casos, tem característica de queimação ou choque. A dor neuropática ou de deafferentação, rara na doença falciforme, responde inadequadamente ao uso de opioides, apresentando melhor resposta aos antidepressivos tricíclicos (LOBO et al., 2007).

A dor aguda associada à DF é geralmente aguda, latejante ou ambas. A gravidade e a duração da dor entre os episódios variam entre os pacientes com DF (UWAEZUOKE et al., 2018). Historicamente, os episódios de dor aguda foram considerados devidos a episódios vasocclusivos agudos, chamados de "crises" (NOVELLI et al., 2016). Estudos revelaram que as causas dos episódios de dor aguda incluíam processos multicelulares mais complicados, como interações de células falciformes com o endotélio vascular e contribuições de macrófagos, mastócitos e ativação plaquetária (ZHANG et al., 2016).

A dor crônica da DF é definida como uma dor contínua que persiste por mais de três meses (BALLAS et al., 2012). Em um estudo realizado com 232 pacientes com DF, 54% dos adolescentes e adultos relataram dor cerca de 51% do tempo, e 29% relataram dor quase diariamente (SMITH et al., 2008). Além da própria dor, o impacto negativo da dor crônica da DF no funcionamento físico e social, bem como na saúde mental, também foi relatado (HULBERT et al., 2016), indicando que a dor crônica da DF afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes com SCD.

Uso de Cannabis sativa em crises dolorosas na doença falciforme

Uma compreensão incompleta dos mecanismos subjacentes à dor da DF contribui para a falta de tratamentos eficazes (BRANDOW et al., 2015). A dor na DF é complexa, demonstrando



características neuropáticas e inflamatórias (TRAN et al., 2017). As possíveis causas incluem inflamação sistêmica, neuroinflamação, estresse oxidativo, hipóxia e reoxigenação, disfunção vascular e danos a órgãos-alvo. Estudos pré-clínicos demonstraram que os canabinoides podem melhorar a dor da DF e tratar alterações fisiopatológicas subjacentes (KOHLI et al., 2010; VINCENT et al., 2016).

O uso de canabinoides é indicado no tratamento de dores crônicas de diversas etiologias, sendo as mais comuns as dores neuropáticas associadas a diabetes, vírus da imunodeficiência humana (HIV) / AIDS, esclerose múltipla, artrite reumatoide severa, fibromialgia, dores de origem oncológica, pós-traumas ou pós-cirúrgicas e neuropatias periféricas (WARE et al., 2010). Em estudo de revisão no qual foram analisados 30 artigos randomizados, ficou demonstrado que em 25 deles houve resposta analgésica significativa para o uso de canabinoides (LYNCH, 2015).

Essas substâncias fazem parte do grupo de compostos químicos que produzem seus efeitos por meio da ativação dos seus receptores no cérebro. A *Cannabis sativa*, planta da qual se derivam os canabinoides, vem sendo usada em medicina há séculos, havendo registros de seu uso desde a China antiga, passando pela Europa Napoleônica e a Inglaterra do século XIX. Essas substâncias têm efeitos analgésicos em alguns modelos pré-clínicos, incluindo câncer, dor neuropática ou inflamatória e doença falciforme (VICENTE et al., 2016), fornecendo evidências de princípios potenciais como analgésicos DF. Vários estudos têm mostrado que em países / estados que permitem o uso de maconha, uma quantidade significativa de pacientes com DF utiliza maconha medicinal (HOWARD et al., 2005; KNIGHT-MADDEN et al., 2018; MIODOWNIK et al., 2018; LOTSCH et al., 2018). Para tanto, as pesquisas testes clínicos e desenvolvimentos de medicações com o produto base citado sofrem com muitas questões conflitantes, culturais e legais, as quais atravancam o desenvolvimento desses estudos.

O sistema endocanabinoide (Figura 1) é formado pelos receptores canabinoides, pelos endocanabinoides, as enzimas metabolizadoras e pelo transportador membranar. Esses receptores podem ser estimulados por componentes chamados endocanabinoides, produzidos naturalmente pelo corpo, como a anandamida, ao ingerir fitocanabinoides de plantas como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) o composto mais conhecido e psicoativo da maconha, ou ao ingerir canabinoides sintéticos feitos em laboratório. (GROTENHERMEN; MULLERVAHL, 2012). Entre os receptores canabinoides, o CB1 é o mais abundante e expresso principalmente no sistema nervoso central (SNC), em áreas como córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, cerebelo e hipotálamo. O CB1 afeta funções cognitivas, dor, memória em curto prazo, coordenação motora e termorregulação. Por essas características, está intimamente ligado aos efeitos antinociceptivos dos canabinoides. Já o CB2 é mais encontrado em células relacionadas ao sistema imune. Apenas a ativação do receptor CB1 - não do receptor CB2 - leva a efeitos psicotrópicos bem conhecidos (BONFÁ et al., 2008; FINE, ROSENFELD, 2013; PETROV et al., 2013; LAU, VAUGHAN, 2014).

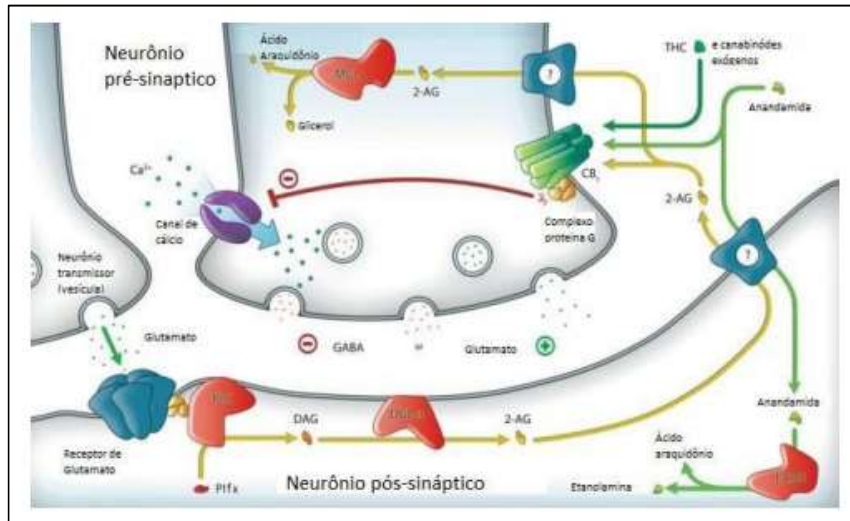


Figura 1 - Esquema representativo do sistema endocanabinoide.
Fonte: Matos et al. (2017).

O THC e o canabidiol, os mais importantes componentes da *C. sativa*, têm forte efeito analgésico e antiepilético, respectivamente. Para o tratamento de dor crônica e neuropática, o THC é mais interessante, por ser responsável pela maior parte dos efeitos desta planta, incluindo os psicoativos (BRUCKI et al., 2015).

Os medicamentos à base de *Cannabis* THC, canabidiol (CBD) e nabirona. Essas drogas à base de canabinóides fornecem analgesia moderada no paradigma da dor induzida experimentalmente e parecem reduzir a percepção emocional, mas não sensorial da dor (URITS et al., 2019). Semelhante a outros canabinóides (MULLER et al., 2019), o CBD parece produzir efeitos analgésicos principalmente por meio do TRPV1 e se mostrou eficaz no tratamento da dor associada à esclerose múltipla, câncer e espasmo em certas síndromes de dor crônica (URITS, etc., 2019).

O CBD alivia a ansiedade ao ativar os receptores 5-HT_{1A} e restaura a neurotransmissão 5-HT prejudicada no caso de dor neuropática (GREGORIO et al., 2019). O CBD e outras substâncias extraídas da maconha também têm propriedades anti-inflamatórias eficazes em uma variedade de modelos pré-clínicos (NAGARKATTI et al., 2009; PETROSINO et al., 2018), que podem mediar as células do sistema imunológico até certo ponto, agindo nos receptores CBD2. Muitas dessas propriedades parecem ser particularmente relevantes para o tratamento da dor das células falciformes, mas nenhuma experiência clínica foi publicada e nenhum ensaio clínico foi anunciado.

Um estudo conduzido por Abrams et al. (2020) indicou que o uso da *Cannabis* para a dor crônica associada a doença falciforme, pode ser uma nova alternativa terapêutica. Esse estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido com 23 pacientes com DF que tiveram duas hospitalizações de cinco dias durante as quais inalaram maconha vaporizada ou placebo. Essas sessões foram separadas mensalmente, para que os participantes pudessem atuar como seu próprio grupo controle, usando maconha uma vez e um placebo uma vez. Os pacientes também fizeram uso de analgésicos opioides durante o estudo. A maconha vaporizada usada no estudo continha 4,4% de THC e 4,9% de CBD. Os pesquisadores avaliaram os níveis de dor dos participantes



durante o tratamento e determinaram que a eficácia da *Cannabis* sativa na redução da dor parece aumentar com o tempo.

Em 2018, um estudo sobre o uso de maconha na DF envolveu 58 adultos em Connecticut, descobriu-se que 42% dos pacientes relataram o uso de maconha nos últimos dois anos. Um dos usos mais comuns é em homens (66%) do que em mulheres (33%). A maioria dos pacientes (92%) disse que usava *Cannabis* para alívio da dor, enquanto 79% dos pacientes relataram que o seu uso reduziu o uso de medicamentos prescritos pelos médicos para tratamento das crises dolorosas (ROBERTS et al., 2018).

O CP 55.940 que é um canabinoide sintético que imita os efeitos do THC que ocorre naturalmente, reduziu significativamente a dor crônica e evocada por hipóxia-reoxigenação em camundongos falciformes (HbSS-BERK), que recapitulam de perto as características clínicas e fisiopatológicas da DF (KOHLI et al., 2010).

Pesquisadores de *Middlesex* (Hospital em Londres) forneceu a adultos com DF um questionário para verificar o uso de *Cannabis sativa* por eles (HOWARD et al., 2005). Em 06 (seis) meses, 86 questionários foram preenchidos, e 36% dos entrevistados relataram usar *Cannabis*, incluindo 16 pessoas que usaram por razões médicas, principalmente para melhorar a dor aguda e crônica e reduzir analgésicos. Os autores do estudo acreditam que a maconha pode aliviar a dor aguda e crônica e reduzir o uso de analgésicos opioides.

Ao observar a interação farmacocinética da ação dessas substâncias, 3,5% de THC vaporizado foi adicionado à morfina de liberação sustentada ou oxicodona de liberação sustentada em indivíduos com dor crônica, embora este estudo não tenha sido realizado com finalidade exclusiva para a dor e não controlados por um placebo, estimou-se que a dor foi reduzida em 25% dos indivíduos que participaram da pesquisa (ABRAMS et al., 2010). Já em um ensaio clínico randomizado que usou THC vaporizado e CBD sozinhos e em combinação com pessoas que usavam *Cannabis* com frequência, Solowij et al. (2019) relataram que o CBD em baixas doses aumentava os efeitos tóxicos do THC, enquanto as altas doses o CBD reduz a toxicidade do THC. Isso sugere que o CBD pode regular de forma semelhante alguns dos efeitos analgésicos do THC.

Com o objetivo de determinar a associação entre o uso recente de canabinoides e AVC isquêmico agudo, um estudo constatou que a incidência de AVC isquêmico entre aqueles que testaram positivo para maconha foi menor (7,91%) em comparação com os negativos (SAN LUIS et al., 2020). A *Cannabis sativa* atua principalmente por meio dos receptores CB1 e CB2. Esses receptores são encontrados em todo o corpo humano.

A ativação do CB1 causa efeitos inotrópicos negativos, como hipotensão e bradicardia. Com o tempo, pode ocorrer disfunção endotelial devido ao estresse oxidativo (PIANO et al., 2017; MASTINU et al., 2018).

Em uma revisão sistemática da *C. sativa* em modelos experimentais de acidente vascular cerebral, o volume do infarto foi menor com a exposição à maconha (ENGLAND et al., 2015). Apesar de evidências no sentido da melhora em tratamento de crises álgicas e uma possibilidade de menos efeitos colaterais ao uso da maconha, existem estudos que destacam alguns efeitos negativos sobre a utilização dessa terapêutica.

Estudo realizado em pacientes com doença falciforme em uso de *Cannabis* para avaliação da se havia diminuição da frequência de crises vaso-oclusivas agudas (COVs) determinou que os pacientes com teste positivo para canabinoides foram internados no hospital para tratamento de COVs com muito mais frequência do que os pacientes do grupo de controle (BALLAS, 2017).



O espectro de efeitos colaterais do uso de canabinoides é vasto e pode ser dividido em efeitos desejáveis e indesejáveis. Dentro do primeiro grupo encontram-se os efeitos ansiolíticos, diminuição da percepção dolorosa, ação anticonvulsivante e antiemética, estimulação do apetite em pacientes inapetentes, melhora do sono, diminuição da espasticidade com aumento do relaxamento do tônus muscular e controle do glaucoma com redução da pressão intraocular. No segundo grupo estão taquicardia, hipertensão, despertares noturnos, diminuição da capacidade cognitiva, da concentração e da memória, ansiedade, psicose, alucinações, depressão e apatia (BONFA et al., 2008; GROTHERMEN; MULLER, 2012; VOLKOW et al., 2014; SCHROT et al., 2016).

Embora o uso medicinal de *C. sativa* possa levar à ocorrência de efeitos colaterais de ordem psíquica, estes são mais discretos quando comparado pelo uso desordenado de maneira recreativa. Além disso, Zuardi (2014) relata que o tratamento feito com a combinação dos canabinoides THC e CBD, têm os efeitos colaterais diminuídos porque o THC é um canabinoide psicoativo e o CBD consegue anular esse efeito porque é ansiolítico e não causa dependência.

A ilegalidade da planta em alguns países, porém, restringe o acesso espécie com comprovação da sua autenticidade, o que leva ao contrabando e ao não progresso de estudos científicos como deveria acontecer. É importante avaliar a qualidade da planta em ensaios de prospecção fitoquímica, para que os usuários se certifiquem que não se trata de uma espécie adulterada e de fontes não confiáveis, o que pode conflitar com o potencial terapêutico da espécie.

Conclusão

A *Cannabis sativa* provou ser uma intervenção geralmente segura na maioria dos estudos. Este estudo serve de subsídio para encorajar e orientar futuras pesquisas em larga escala e de longo prazo sobre o uso potencial de intervenções à base de cannabis na dor crônica, o que pode ajudar a aliviar a crise de saúde pública associada ao uso de opioides. A ausência de um consenso baseado em efeitos dos derivados de cannabis, especialmente em uso prolongado, traz consigo o receio de sua prescrição como medicação, visto que não há padronização ou controle de qualidade nos produtos produzidos, na maioria dos casos. Para isso a farmacocinética e a segurança da maconha medicinal precisam ser analisados em estudos randomizados e estudos prospectivos maiores, focando na avaliação dos efeitos dos canabinoides na dor do paciente com DF.

Referências

- ABRAMS DI, COUEY P, SHADE SB, KELLY ME, BENOWITZ NL. Interação canabinoide-opioide na dor crônica. Clin Pharmacol Ther., v. 90, n. 6, p. 844-851, 2011.
- ALMEIDA, RA; BERETTA, ALRZ. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. Rev. bras. anal. clin., v. 49, n. 2, p.131-134, 2017.
- ATAGA, KI., KUTLAR, A., KANTER, J, LILES, D, CANCADO, R., FRIEDRISCH, J., ... & ROTHER, RP. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. New England Journal of Medicine, v. 376, n.5, p. 429-439, 2017.
- ATAIDE CA, RICAS J. Coping sickle-cell disease diagnosis: challenges and perspectives experienced by family. Sci. Plena, v. 13, n. 5, p. 1-10, 2017.
- AZAR, S.; WONG T. E. Sickle cell disease: a brief update. Medical Clinics of North America, v. 101. n. 2, p. 375-393, 2016.



- BALLAS, SAMIR K. The use of cannabis by patients with sickle cell disease increased the frequency of hospitalization due to vaso-occlusive crises." *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, v. 1, p. 197-201, 2017.
- BOECHAT TDE O, DO NASCIMENTO EM, LOBO CL, BALLAS SK. Deep venous thrombosis in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 62, n. 5, p. 838-841, 2015.
- BONFÁ L, VINAGRE RCO, FIGUEIREDO NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 58, n. 3, p. 267-79, 2008.
- BRANDOW AM, FARLEY RA, PANEPINTO JA. The first insights into the neurobiology of pain in sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Pediatr blood cancer*, v. 62, n. 9, p. 1501-1511, 2015.
- BRANDOW AM, FARLEY RA, PANEPINTO JA. The first insights into the neurobiology of pain in sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Pediatr blood cancer*, v. 62, n. 9, p. 1501-1511, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Brasília, DF, 2015a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 13 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença falciforme: relatório de recomendação n. 312. Brasília, DF, 2018c. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDDT_DoencaFalciforme.pdf> Acesso em: 25 dez. 2020.
- BRUCKI SMD, FROTA NA, SCHESTATSKY P, SOUZA AH, CARVALHO, VN, MANREZA MLG, MENDES, MFC, VASCONCELOS C., TUMAS VITOR F, HENRIQUE B., BARBOSA, EGBERTO, & JURNO ME. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.
- BRUNETTA DM, CLÉ DV, HAES TM, RORIZ-FILHO JS, MORIGUTI JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Rev. Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 43, v. 3, p. 231-7, 2010.
- CANÇADO RD, JESUS JA. A doença falciforme no Brasil Sickle cell disease in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.
- ELIKKOTTIL J, GUPTA P, GUPTA K. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag.* v.5, n. 6, p. 341-357, 2009.
- FASINU PS, PHILLIPS S, ELSOHLY MA, WALKER LA. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy*, v. 36, n. 7, p. 781-796, 2016.
- FINE PG, ROSENFELD MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J.*, v. 4, n. 4, 2013.
- GROTENHERMEN F, MÜLLER-VAHL K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* v. 109, n. 29-30, p. 495-501, 2012.
- GROTENHERMEN F, MÜLLER-VAHL K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Deutsches Aertzblatt Online*, p. 495-501, 2012. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=127603>. Acesso em: 5 jan. 2021.
- HOWARD J, ANIE KA, HOLDCROFT A, KORN S, DAVIES SC. Uso de cannabis na doença falciforme: um estudo por questionário. *Br. J. Haematol.* v. 131, n. 1, p. 123-128, 2005.



- KAHAN M, SRIVASTAVA A, SPITHOFF S, BROMLEY L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain preliminary recommendations. *Can Fam Physician.*, v. 60, n. 12, p. 1083-90, 2014.
- KATO, G. J., PIEL, F. B., REID, C. D., GASTON, M. H., OHENE-FREMPONG, K., KRISHNAMURTI, L., ... & VICHINSKY, E. P. Sicklem cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, 2018.
- KOHLI, D. R., LI, Y., KHASABOV, S. G., GUPTA, P., KEHL, L. J., ERICSON, M. E., ... & GUPTA, K. Pain-related behaviors and neurochemical changes in mice that express sickle hemoglobin: modulation by cannabinoids. *Blood.*, v. 116, n. 3, p. 456-465, 2010.
- LAU BK, VAUGHAN CW. Targeting the endogenous cannabinoid system to treat neuropathic pain. *Front Pharmacol.*, v. 5, p. 1-4, 2014.
- LOBO C; MARRA, VN; SILVA, RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.
- LYNCH ME. Cannabinoids in the management of chronic pain: a front line clinical perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol. Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, v. 27, n. 3, p. 189-191, 2016.
- MATOS RLA, et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 2017, v. 9, n. 2, p. 786-814.
- MECHOULAM R, PARKER LA, GALLILY R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.*, v. 42, (S1), p. 11S-19S, 2002.
- MENEZES ASOP, LEN CA, HILÁRIO MOE, TERRERI MTRA, BRAGA, JAP. Calidad de vida en portadores de enfermedad falciforme. *Revista Paulista de Pediatría, São Paulo*, v. 31, n. 1, p. 24-29, 2013.
- MÜCKE M, PHILLIPS T, RADBRUCH L, PETZKE F, HÄUSER W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, v.7, n. 3, CD012182, 2018.
- NIHARA Y, SMITH WR, STARK CW. A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.*, v. 8 – 379, n. 19, p. 1880, 2018.
- PETROV RR, KNIGHT L, CHEN SR, WAGER-MILLER J, MCDANIEL SW, DIAZ F, BARTH F, PAN HL, MACKIE K, CAVASOTTO CN, DIAZ P. Mastering tricyclic ring systems for desirable functional cannabinoid activity. *Eur J Med Chem.*, v. 69, p. 881-907, 2013.
- POKU BA, CARESS AL, KIRK S. Adolescents' Experiences of Living with Sickle Cell Disease: an integrative narrative review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*, v. 80, p. 20-28, 2018.
- ROBERTS JD, SPODICK J, COLE J, BOZZO J, CURTIS S, FORRAY A. Marijuana Use in Adults Living with Sickle Cell Disease. *Cannabis Cannabinoid Res.*, v. 3, n.1, p. 162-165, 2018.
- SCHROT RJ, HUBBARD JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med.*, v. 48, n. 3, p. 128-41, 2016.
- SMITH WR, PENBERTHY LT, BOVBJERG VE, MCCLISH DK, ROBERTS JD, DAHMAN B, AISIKU IP, LEVENSON JL, ROSEFF SD. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.*, v. 148, n. 2, p. 94-101, 2008.
- SOLOWIJ N, BROYD S, GREENWOOD LM, VAN HELL H, MARTELOZZO D, RUEB K, TODD J, LIU Z, GALETTIS P, MARTIN J, MURRAY R, JONES A, MICHIE PT, CROFT R. A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in



frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, v. 269, n. 1, p. 17-35, 2019.

TRAN H, GUPTA M., GUPTA K. Aiming at new pain mechanisms in sickle cell disease. *Blood.*, v.130, n. 22, p. 2377-2385, 2017.

VIEIRA AK, CAMPOS MK, ARAUJO IAD, LOPES GCS, IBIAPINA CDC, FERNANDES SDS. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte*, v. 20, n. 4, p. 5-11, 2010.

VINCENT L, VANG D, NGUYEN J, BENSON B, LEI J, GUPTA K. Cannabinoid receptor-specific mechanisms to alleviate pain in sickle cell anemia via inhibition of mast cell activation and neurogenic inflammation. *Haematologica*, v. 101, n. 5, p. 566-577, 2016.

VOLKOW ND, BALER RD, COMPTON WM, WEISS SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.*, v. 370, n.23, p. 2219-27, 2014.

WAGNER SC, SILVESTRI MC, BITTAR CM, FRIEDRISCH JR, SILLA LNR. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. *Rev. bras. hematol. hemoter.*, v. 27, n. 1, p. 37-42, 2005.

WARE MA, WANG T, SHAPIRO S, ROBINSON A, DUCRUET T, HUYNH T, GAMSA A, BENNETT GJ, COLLET JP. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*, v. 182, n. 14, E694-701, 2010.

ZUARDI, AW. História da cannabis como medicamento. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 28, n. 2, jun. 2014.