



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação dos Efeitos da Administração Aguda de Extrato de Cannabis Full Spectrum na Dor Induzida Experimentalmente: um Ensaio Clínico Randomizado

Pesquisador: SAMUEL LOPES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67734523.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.141.305

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2096486.pdf, gerado pela Plataforma Brasil em 07/03/2023.

Introdução:

A dor pode ser considerada como um dos mais primitivos sofrimentos do homem e uma das formas mais remotas e universais de estresse da humanidade, despertando grande interesse em compreendê-la e controlá-la (GUIMARÃES, 1999). Considerada como parte integrante da vida, a dor acaba exercendo uma função protetora para o organismo, sinalizando a presença de doenças, processos inflamatórios ou estando associada a danos fisiológicos adquiridos. Dessa forma, representa também, um aspecto adaptativo de grande valor para a sobrevivência do indivíduo, motivando-o para se afastar de estímulos ambientais nocivos ou potencialmente letais. Assim, a dor é parte de um sistema complexo, que compõe um conjunto global de mecanismos responsáveis pelo controle da homeostase do organismo (LE BEARS ET AL., 2001; STRAUB, 2005; LUSSIER ET AL., 2019). De acordo com a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), a dor pode ser definida conceitualmente, como "uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou semelhante àquela associada, à uma lesão tecidual real ou potencial" (RAJA ET AL.,

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

2020). Essa definição é produto de uma evolução da concepção de dor, ao longo das últimas décadas, a qual deixou de ser considerada como um simples sinal neurofisiológico e passou a ser compreendida como um fenômeno psicofisiológico complexo, com muitos correlatos inter-relacionados, como fatores culturais e sociais, fatores de personalidade e comportamentais, os quais podem, por sua vez, influenciar a percepção da dor (DA SILVA & RIBEIRO-FILHO, 2011). Dessa maneira, a dor consiste tanto em um componente sensorial -discriminativo, que auxilia na detecção da intensidade, localização, duração, padrão temporal e qualidade do estímulo nocivo; quanto um componente emocional, afetivo, cognitivo, responsável pela reação emocional decorrente da percepção, ou seja, a integração do estímulo nocivo com áreas corticais e o sistema límbico,

tornando a dor uma experiência subjetiva, pessoal e aprendida pela experiência. Além disso, embora a dor cumpra um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem estar social e psicológico do indivíduo (PIMENTA & CRUZ 1998; DA SILVA & RIBEIRO-FILHO, 2011; RAJA ET AL., 2020). Em relação ao seu processo fisiopatológico, o mecanismo de nocicepção ocorre com um estímulo inicial, que promove uma série de mudanças fisiológicas, que envolve o sistema nervoso central, periférico e diversas funções neurológicas (TRACY ET AL., 2015). Dessa maneira,

toda a cadeia de processos se inicia com o mecanismo denominado transdução, no qual ocorre a decodificação de estímulos nocivos (mecânico, químico ou físico) em impulsos elétricos, por terminais nervosos ou nociceptores, localizados na superfície (pele) ou no interior (vísceras, músculos e tendões). Em seguida, esses impulsos elétricos são conduzidos até a coluna vertebral, por fibras nervosas nociceptivas de neurônios de primeira ordem, que terminam na substância gelatinosa localizada no corno dorsal da medula espinhal. Neste local, ocorre a ativação de neurônios de

segunda ordem, que levam os estímulos para a superfície ventral da medula espinhal, e posteriormente, ascendem até os núcleos talâmicos, mesencéfalo, sistema límbico e formação reticular (pelas cinco vias ascendentes principais), que serão responsáveis pela percepção do estímulo de dor, bem como os aspectos afetivos e cognitivos (KLAUMANN, WOUK & SILLAS, 2008; MOFFAT & RAE, 2010). Em relação aos diferentes tipos de dor, a mesma pode ser classificada em relação aos seus mecanismos fisiopatológicos, sendo dividida em: a) dor nociceptiva, na qual as vias nociceptivas se encontram preservadas e são ativadas pelos nociceptores de tecidos cutâneos (dor somática) ou profundos (dor visceral); b) dor neuropática, na qual as vias nociceptivas apresentam alterações na estrutura ou função, resultante de lesão seletiva do trato neoespinotalâmico (dor central) ou resultante de lesões no sistema nervoso periférico (dor

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

periférica) e c) mistas, quando ambos os tipos de dor estão presentes, como por exemplo na dor oncológica, na qual pode ocorrer dor nociceptiva resultante do crescimento de um tumor e de metástases e dor neuropática resultante da compressão de tumor em estruturas neurais (DE MELO CARDOSO, 2012). Outra classificação, muito utilizada nos estudos científicos e na área clínica, refere-se à sua duração temporal, sendo dividida em dor aguda, que ocorre de maneira súbita e geralmente é resultante de uma resposta fisiológica adversa de traumas físicos ou associada a processos inflamatórios / infecciosos, com duração inferior a seis meses; e dor crônica, caracterizada por um quadro de dor contínua ou recorrente, com duração superior a seis meses, associada à inflamação tecidual persistente, perda tecidual e/ou lesão neuropática, podendo estar relacionada a alterações no sistema nervoso central e periférico, desencadeando prejuízos funcionais, incapacidades e inabilidades prolongadas ao indivíduo (SÁ ET AL. 2009; DE MELO CARDOSO, 2012). Quando uma dor aguda passa a ser crônica, a percepção da dor deixa de ser um aviso adaptativo para a prevenção de lesões físicas e doenças, passando a se tornar a própria doença, como consequências de possíveis danos e mudanças em mecanismos e processos neurais, dentre os quais pode-se destacar: a) Sensibilização Periférica, no qual um dano tecidual altera o limiar da sensibilidade do nociceptor; b) Sensibilização Central, caracterizada pela exacerbação das respostas à dor e a percepção da dor, devido ao limiar de dor reduzido decorrente da hipersensibilidade periférica; c) Desinibição Cortical, caracterizada pela perda ou redução da inibição intracortical, alterando estruturalmente e funcionalmente a forma como os neurônios que representam o corpo respondem aos estímulos dolorosos (TRACY ET AL., 2015). Dessa forma, a presença de dor, sobretudo de forma constante e duração prolongada, torna-se o foco principal de atenção do sujeito, prejudicando seu desempenho nas atividades do cotidiano e produzindo alterações no estado emocional do mesmo. Dessa forma, o indivíduo pode experimentar prejuízos em sua mobilidade, qualidade do sono, vida sexual, humor; além de poder apresentar baixa autoestima, pensamentos negativos, apreciação desesperançada da vida, alterações nas relações familiares, no trabalho e no lazer (SALVETTI & PIMENTA, 2007; SALLUM, GARCIA & SANCHES, 2012). Em relação à prevalência de dor crônica no mundo, os estudos apontam para uma ampla variação, de acordo com a definição de caso e métodos de averiguação, local / tempo e o tipo de população. Estima-se que esteja em torno de 10,1 a 55%, com uma média de 35,5% (HARSTALL & OSPINA, 2003). Uma pesquisa realizada no Reino Unido, indicou que a dor crônica afeta aproximadamente de 13 a 50% dos adultos e, dentre esses, cerca de 10,4 a 14,3% apresentaram dor crônica incapacitante de moderada a grave (FAYAS ET AL., 2016). No Brasil, um estudo de revisão sistemática da literatura, objetivou levantar a taxa de prevalência de dor crônica na

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.141.305

população brasileira, tendo compilado dados de 10 estudos, cujas prevalências variaram de 29,3% a 73,3%, sendo a menor taxa na região Sul e a maior na região Nordeste (VASCONCELOS & ARAUJO, 2018). Além dos estudos de prevalência, outro campo bastante explorado na literatura envolve estudos sobre analgesia, que se mostram desafiadores, sobretudo por conta da multidimensionalidade da dor. Nesse sentido, Do Vale (2006) destacou que, geralmente, a dor crônica pode ser acompanhada de sintomas depressivos, distúrbios cognitivos, comportamentais, autonômicos, nutritivos, imunológicos e sociais, o que torna mais complexo o tratamento medicamentoso para o alívio, controle e manejo da dor crônica. Nessa direção, desenvolveu-se, ao longo das décadas, todo um arsenal terapêutico analgésico, representado por medicamentos alopáticos, hemoapáticos, fitoterápicos e neurocirúrgico. Dentre os medicamentos antiálgicos desenvolvidos com o avanço crescente técnico-científico, destacam-se os anestésicos, analgésicos, antiinflamatórios e sedativos; exemplificados por miorrelaxantes, corticosteroides, antidepressivos, agonistas-antagonistas serotoninérgicos, bloqueadores dos canais de Ca^{++} , toxina botulínica, dentre outros; além de substâncias e princípios ativos derivadas de plantas medicinais, como alcalóides, flavonóides e óleos essenciais; e analgésicos extraídos de animais, como o veneno da cascavel, da abelha e rãs (DO VALE, 2006; HAEFFNER ET AL., 2012). Os medicamentos classicamente utilizados para o alívio da dor, geralmente produzem seus efeitos analgésicos, modulando a atividade dos sistemas de neurotransmissores associados às vias de dor ascendente e descendente, principalmente relacionados ao sistema opióide endógeno (KWON ET AL., 2013). O principal mecanismo, pelo qual os opióides inibem a transmissão dos sinais de dor, ocorre no neurônio pré-sináptico no corno dosal da medula espinhal, que inibe a liberação do neurotransmissor excitatório glutamato. O efeito dessas ações é uma redução na taxa de disparo do neurônio, a prevenção da transmissão de sinais nociceptivos e subsequente analgesia (BENARROCH, 2012). Apesar dos avanços recentes na produção de medicamentos para dor, o trabalho de Do Vale (2006), destaca a importância de variáveis relacionadas com a farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes antiálgicos, como a toxicidade, interações medicamentosas prejudiciais, além da associação com quadros de ansiedade e depressão, que reduzem a qualidade de vida do paciente. Outro estudo apontou para os problemas significativos dos opióides com tolerância, dependência, depressão respiratória e hiperalgesia induzida por opióides (ANGST & CLARK, 2006). Além disso, Volkow & Collins (2017) apontaram para os perigos e os riscos provocados pelo uso indevido e o vício de opiáceos, que se revelaram um problema de saúde pública, devido à prevalência estimada de 90 mil mortes diárias por overdose de opióides nos EUA, o que reflete uma prescrição excessiva de medicamentos opióides e o número limitado de

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.141.305

medicamentos alternativos para o alívio da dor crônica disponíveis para uso. Dentro desse contexto, nas últimas décadas foi revelada a existência de uma segunda via nociceptiva endógena, representada pelo sistema endocanabinóide, que é um sistema molecular vital que auxilia na manutenção da homeostase do organismo, composto por receptores canabinóides acoplados à proteína G (sendo os principais o CB1 e CB2), endocanabinóides (como a anandamida e o 2-AG, que possuem ações agonistas e antagonistas nos receptores canabinóides) e proteínas de transporte e enzimas metabólicas que sintetizam e degradam os endocanabinóides (como FAAH e MAGL). Esse sistema está envolvido na regulação de uma grande variedade de funções biológicas, incluindo o sono, humor, memória, apetite, reprodução e também a percepção e modulação da dor (BURSTON & WOODHAMS, 2014; MLOST ET AL., 2020). Dessa forma, os receptores endocanabinóides (CB1 e CB2) são expressos em várias regiões encefálicas que também estão relacionadas com a modulação do comportamento emocional e da sensibilidade dolorosa. Os componentes do sistema endocanabinóides também estão presentes em regiões envolvidas na transmissão e modulação da sinalização nociceptiva supraespinhais, e também podem exercer efeitos de inibição pré-sináptica da neurotransmissão GABAérgica em nível celular (CRISTINO ET AL., 2006; STAROWICS ET AL., 2013). Mais especificamente, os receptores CB1 estão localizados no Sistema Nervoso Central (SNC), em áreas que podem mediar a maioria dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), controle e coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), hipotermia e hiperfagia (hipotálamo). São encontrados também na medula espinhal, gânglios da medula espinhal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrointestinal (PACHER, BÁTKAI & KUNOS; 2006; ZOU & KUMAR; 2018). Já os receptores CB2 estão presentes no sistema nervoso periférico e se relacionam com o sistema imunológico, células T, células B, baço, amígdalas e células microgliais ativadas, desempenhando um papel importante na modulação da dor e dos processos inflamatórios (ZOU & KUMAR; 2018). Nas últimas décadas, os pesquisadores mostraram que os canabinóides, que ativam os receptores CB1 e CB2, podem ser classificados em três categorias: endocanabinóides (presentes endogenamente em tecidos humanos ou animais), os fitocanabinóides (derivados de plantas), e canabinóides sintéticos, mostrando uma ligação com uma variedade de processos fisiológicos e psicológicos, que também influenciam a percepção de dor (BRIDGEMAN & ABAZIA, 2017). Dessa forma, houve um crescente interesse dos pesquisadores em relação aos efeitos da cannabis, que é um gênero de plantas medicinais, recreativas e fibrosas, popularmente conhecida como cânhamo ou maconha, sendo obtida mais comumente da planta Cannabis sativa L (Família Cannabaceae) (VUKOVI ET AL., 2018). Já foram descobertas mais de 100

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

canabinóides derivados da cannabis, sendo dois deles de mais interesse na medicina: o 9 - tetraidrocanabional (THC), que é responsável pelos principais efeitos psicoativos associados ao uso da planta, e o canabidiol (CBD), que não produz os efeitos subjetivos típicos da maconha. Dessa maneira, esses dois fitocanabinóides, em particular, apresentam efeitos farmacológicos paradoxais no sistema nervoso central, sendo o THC psicoativo e com propriedades euforizantes, além de ter um efeito antiemético e analgésico, enquanto que o CBD é depressor, com propriedades antoconvulsivante e ansiolítica, possuindo efeito antipsicótico e anti-inflamatório (HILL, 2015, CRIPPA ET AL., 2018). À partir da década de 70 foi descoberta uma interação entre esses dois canabinóides em particular, sendo que o CBD poderia agir como um modulador do sistema endocanabinóide, atenuando ou até mesmo neutralizando os efeitos indesejáveis do THC na memória, cognição e humor, além de possuir efeitos farmacológicos próprios, levando à visão atual de que o CBD tem um amplo espectro de ação (ZUARDI ET AL., 2012, FREEMAN ET AL., 2019), sobretudo pelas suas propriedades anti inflamatórias, através de seu efeito agonista nos receptores canabinoides CB1, além de afetar os níveis gerais de endocanabinóides, como por exemplo, por meio da inibição da enzima FAAH que decompõe a anandamida, promovendo um efeito ansiolítico e antidepressivo (MLOST ET AL., 2020). Nesse sentido, a revisão teórica de Crippa et al (2018) destacou diversos estudos que mostraram os diversos potenciais terapêuticos do CBD em diferentes modelos animais de distúrbios neuropsiquiátricos e alguns ensaios clínicos com humanos, evidenciando as propriedades ansiolíticas, antidepressivas, antiepilépticas e antipsicóticas, dentre outros efeitos (antiparkinsoniano, antioxidante e neuroprotetoras – aumentado a neuroplasticidade cerebral), agregando também em efeitos positivos em distúrbios de sono, no comportamento adicto e na estabilização de humor. Os autores destacam que as investigações mais recentes sobre os novos efeitos do CBD e seus análogos sintéticos podem contribuir para a compreensão dos mecanismos de ação desses compostos, bem como do próprio sistema endocanabinóide. Em relação aos efeitos potenciais dos fitocanabinóides na percepção e modulação da dor, a literatura apontou que o seu mecanismo de ação envolve a interação com os receptores endocanabinóides envolvidos na cascata de ativação, gerando o efeito analgésico por redução da excitabilidade neuronal, sendo assim um composto aplicável como analgesia adjuvante alternativa no tratamento da dor crônica (ARQUETA ET AL., 2020; BOYAJI ET AL., 2020; URITS ET AL., 2020). Mais especificamente, o THC, atua como um agonista parcial nos receptores canabinoides CB1 e CB2, sendo que a sua afinidade de ligação muito alta com o receptor CB1 está relacionada com as suas propriedades psicoativas, e o seu efeito analgésico está envolvido com a ativação nos receptores expressos nos

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

terminais nervosos centrais e periféricos das vias nociceptivas, enquanto o CBD atua como um modulador alostérico negativo não competitivo do receptor CB1 e atua em outros alvos e receptores não canabinóides, mediando processos de hiperpolarização pré-sináptica, fechamento de canais de cálcio, gerando inibição de neurotransmissores inibitórios e excitatórios como a serotonina, glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, aspartato, acetilcolina e colecistoquinina em sinapses excitatórias e inibitórias. Dessa forma, o CBD pode modular as vias de dor indiretamente envolvendo opióides, serotonina e receptores N-metil-D-aspartato, atuando em processos de ativação da via antinociceptiva descendente (RAICHLEN ET AL., 2012; LIGRESTI ET AL., 2016; MLOST ET AL., 2020). Para testar o efeito analgésico dos fitocanabinóides, ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidos diversos estudos com modelos animais, que sugerem um potencial efeito antinociceptivo do THC, do CBD e do CBD combinado com o THC, que podem variar dependendo da dose, da via de administração do medicamento, do desenho experimental utilizado e do tipo de dor avaliada, sendo verificado que o CBD pode potencializar ou até mesmo antagonizar o efeito do THC (MLOST ET AL., 2020). Dessa forma, os estudos em roedores saudáveis submetidos à dor experimental (teste de pressão da cauda ou pressão da pata), a administração de CBD pode diminuir a experiência nociceptiva, por meio de microinjeções intraventriculares de cinza periaquedutal (PAG) (MAIONE ET AL., 2011). Já no estudo de Britch et al (2017), o CBD sozinho não teve efeito nociceptivo, mas aumentou a atividade locomotora dos animais e não apresentou efeito na retirada da cauda, na antinocicepção e na hipolocomoção dos ratos, induzida pelo 9-THC. Em contrapartida, Greene et al (2018) demonstrou que a administração diária crônica de CBD aumentou o desenvolvimento de tolerância à antinocicepção induzida por 9-THC, indicando uma possível ação inibitória do metabolismo do 9-THC ou antagonismo dos seus efeitos após tratamento repetido. Em modelos animais de dor neuropática, o CBD administrado por via oral exerceu um efeito analgésico, reduzindo a alodinia mecânica em camundongos com lesão do nervo ciático (ALBRAHAM ET AL., 2020), reduziu a alodinia mecânica em camundongos com lesão no nervo trigêmeo infraorbital (VIGIL ET AL., 2020) e reduziu a alodinia mecânica e térmica induzida por cirurgia em ratos com lesão por constrição crônica (COSTA ET AL., 2007). Já no estudo de Casey, Atwal & Vaughan (2017), verificaram que o 9-THC apresentou efeitos mais expressivos na redução da dor do que o CBD, no entanto os efeitos colaterais contraindicaram o seu uso clínico, sendo que a coadministração CBD + THC, apresentou efeito analgésico significativo e sem efeitos colaterais observados. Efeitos analgésicos associados ao CBD

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

também foram descritos em modelos animais de dor reumatológica espontânea em cães, com melhora também da mobilidade (GAMBLE ET AL., 2018; VERRRICO ET AL., 2020) e também em modelos de dor reumatológica induzida experimentalmente em roedores, por diferentes vias de administração, como por exemplo, por gel transdérmico de CBD (HAMMEL ET AL., 2016), injeção intra-articular dose dependente (PHILPORT ET AL., 2017) e via intraperitoneal (MALFAIT ET AL., 2000), apresentando também efeitos de melhora da inflamação local e redução da progressão da doença. Já em relação aos modelos animais de dor crônica induzida por inflamação, os estudos apresentaram resultados divergentes, sendo que os canabinóides podem exercer potenciais efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, como demonstrado em estudos, tanto com administração de CBD sozinho (COSTA ET AL., 2007; XIONG ET AL., 2012; VERRICO ET AL., 2020) e com administração conjunta de 9-THC (ROCK ET AL., 2018; BRITCH ET AL., 2020); enquanto que, no estudo de Karmaus et al (2013), o CBD administrado por via oral em óleo de milho aumentou a inflamação pulmonar induzida por LPS, com aumento de células inflamatórias no fluido broncoalveolar e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, fator estimulante de colônias de granulócitos, indicando a necessidade de mais estudos para a elucidação desses efeitos contraditórios. Em relação aos estudos de dor que descrevem o uso de canabinóides em seres humanos, os estudos da literatura também apresentaram resultados variados e inconsistentes, devido à diferenças metodológicas desses estudos, dentre os quais se destacam: tamanhos de amostras reduzidos (o que muitas vezes limita o tamanho do efeito dos resultados), escolha diferencial de parâmetros de estimulação (dor aguda induzida experimentalmente ou flutuações na dor crônica), administração de canabinóides variados, por diferentes vias de administração (cannabis fumada, ingestão oral de extratos naturais da cannabis ou de canabinóides sintéticos, gel transdérmico, injeção intramuscular), diversidade na dosagem dos canabinóides e heterogeneidade específica do estado etiológico da dor (por exemplo, dores neuropáticas, não neuropáticas e como sintomas de outras condições clínicas). Tomadas em conjunto, toda essa heterogeneidade metodológica dos

estudos desenvolvidos ao longo das últimas décadas, representaram desafios para a definição da eficácia dos efeitos analgésicos dos canabinóides (MENG ET AL., 2017; BILBAO & SPANAGEL, 2022).

É importante destacar que os estudos clínicos para o tratamento de dor com canabinóides, comumente utilizaram medicamentos à base de canabinóides sintéticos (THC), como o Dronabinol (Marinol) e a Nabiloma (Cesamet), e também medicamentos baseados em extratos de fitocannabinóides, como o Nabiximols (Saltivex), que é uma combinação de CBD + THC (1:1) na forma de um spray oral para administração sublingual, sendo que essa combinação pode melhorar os efeitos deletérios e psicoativos da administração de THC (JOHNSON ET AL., 2013; UEBERALL ET

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

AL., 2020; BILBAO & SPANAGEL, 2022) Em relação à investigação dos efeitos analgésicos dos canabinóides na dor aguda experimental em sujeitos saudáveis, os estudos da literatura apresentaram resultados mistos, com alguns indicando efeitos analgésicos significativos da administração de THC via oral, por capsulas de 20mg, para a dor química induzida por pulsos de CO₂ na mucosa nasal (WALTER ET AL., 2016), administração via oral de um análogo sintético do THC (HU210) para dor química induzida por capsaicina transdérmica (RUKWIED ET AL., 2003) e a administração de THC via oral por cápsulas de 10 e 20mg e também por fumo de cannabis com baixa e alta concentração de THC (2% e 2,5%), para a dor induzida por pressor frio. Em contrapartida, outros estudos indicaram efeitos não significativos de analgesia da administração de capsulas de 9-THC de 20 mg para a dor térmica por calor e estímulos elétricos (KRAFT ET AL., 2009), do THC por fumo de altas concentrações (2,5% e 5,6%) para a dor induzida por pressor frio (COOPER ET AL., 2013). Além disso, alguns estudos verificaram até um efeito de hiperalgesia induzida pelos canabinóides por via oral na dor térmica (NAEF ET AL., 2003) e por via inalada por fumo de cannabis em altas concentrações de THC (8%), para a dor química induzida (WALLACE ET AL., 2007). Para quantificar esses efeitos controversos, uma revisão de literatura com metanálise (DE VITA ET AL., 2018) avaliou um total de 18 estudos, com administração de canabinóides variados, sendo encontrados pequenos efeitos significativos para os desfechos limiar de dor e desconforto de dor, e ausência de efeitos significativos para a redução da intensidade de dor e da hiperalgesia mecânica do estímulo doloroso. Dessa forma, os autores concluíram que as drogas canabinóides podem prevenir o início da dor aguda experimental, produzindo pequenos aumentos nos limiares da dor, mas não podem reduzir a intensidade da dor experimentada (dimensão sensorial de dor); em vez disso, os canabinóides podem tornar a dor experimental menos desagradável e mais tolerável, sugerindo uma influência nos processos afetivos. Esta revisão destacou também algumas limitações dos estudos examinados, a serem considerados em estudos futuros, como os fortes efeitos adversos psicoativos dos canabinóides utilizados na grande maioria dos estudos (derivados naturais e sintéticos do THC), que podem confundir o efeito analgésico, por conta dos efeitos de estado mental intoxicado, que também podem alterar os aspectos da experiência de dor para proporcionar alívio, sendo essa uma preocupação importante entre os estudos que consideram a cannabis para a dor (IZZO ET AL., 2009; HILL ET AL., 2017). Dessa forma, os autores sugerem que o uso de canabinóides não psicoativos (CBD) devem ser

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

investigados em futuros estudos experimentais de dor ou analgesia. Já em relação aos estudos com canabinoides na dor clínica, a literatura indica que os efeitos analgésicos dos canabinóides podem variar dependendo da dose e da via de administração do medicamento, podendo ser administrada por via oral, vaporização, spray intranasal ou via transdérmica (DUARTE, 2012; URITS ET AL., 2020). Dessa forma, alguns estudos verificaram resultados de atenuação da intensidade da dor neuropática periférica com a utilização de gel contendo 250 mg de CBD transdérmico, comparado com placebo, durante 4 semanas (XU ET AL, 2020). Outros estudos demonstraram a eficácia da administração conjunta de CBD e THC na administração crônica de spray para mucosa oral (Nabiximols) por 38 semanas, em pacientes com dor neuropática associada à diabetes (HOGGART ET AL., 2015) ou 24 semanas para dor neuropática periférica (SERPELL ET AL., 2014), em ambos estudos com resultados de melhora na qualidade do sono e redução da fadiga. Em contrapartida, Lynch et al (2014) não observaram redução significativa na intensidade da dor neuropática induzida por quimioterapia, na maioria dos 16 pacientes, durante o período de tratamento de 4 semanas, em comparação com placebo. Efeitos analgésicos também foram encontrados para outros tipos de quadros clínicos dolorosos, como a fibromialgia, por meio de inalação de vapor de 4 diferentes variedades de cannabis (VAN DE DONK ET AL., 2019); na dor relacionada ao quadro de esclerose múltipla, utilizando o spray oral por 4 semanas (RUSSO ET AL., 2016) e em pacientes com dor relacionada ao transplante de rim, utilizando doses progressivas de 50 a 150 mg de CBD por 3 semanas (CUÑETTI ET AL., 2018). Atualmente não há consenso entre os estudos da literatura que investigaram os efeitos analgésicos dos canabinóides para o tratamento da dor clínica aguda e crônica. Dessa forma, Fisher et al. (2021) realizou um trabalho mais abrangente, como parte de um programa da IASP sobre Cannabis e Analgesia Canabinoide, com o objetivo de reunir as evidências dos efeitos de canabinoides e fitocanabinóides (THC, CBD e derivados sintéticos), cannabis (planta inteira ou em partes, extratos vegetais para uso medicinal) e medicamentos à base de cannabis (nabiximols, dronabinol, marinol e epidiolex) e outras substâncias anátagonistas dos receptores canabinoides e moduladores alostéricos negativos (AM251, URN597 e outros), em comparação com placebo, para pessoas com dor, examinando a eficácia e os eventos adversos relatados nos ensaios, além da qualidade metodológica desses estudos e a mensuração do grau de evidência dos resultados obtidos. Esse estudo compilou os resultados de 36 estudos primários, com 7.217 participantes randomizados para tratamento que variou de um dia a 3 anos, para diversas condições clínicas dolorosas crônicas e agudas (dor neuropática aguda ou crônica, dor oncológica, dor aguda pós-operatória, cefaleia, esclerose

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.141.305

múltipla, dor musculo esquelética aguda ou crônica, dor pélvica crônica, dor menstrual e outras dores clínicas), encontrando evidências de baixa qualidade de um efeito benéfico da administração de cannabis por menos de 1 semana para pacientes com dor pós operatória; um pequeno benefício dos medicamentos baseados em cannabis, sobretudo os nabiximols, na redução da intensidade da dor neuropática aguda (evidência de qualidade muito baixa) e dor neuropática crônica (evidência de baixa qualidade), porém com efeito de melhora na qualidade do sono em ambos os quadros clínicos. Em contrapartida, não foram encontrados efeitos benéficos de canabinóides, cannabis ou medicamentos baseados em canabinóides para participantes com dor aguda, dor relacionada ao câncer, esclerose múltipla e dores musculo esqueléticas. Dessa forma, os autores concluíram que a base de evidências atualmente disponíveis para o uso de canabinóides, cannabis e medicamentos derivados é de qualidade baixa ou muito baixa, sendo encontrados poucos efeitos benéficos dessas substâncias testadas até o momento para pessoas com dor crônica. Os critérios utilizados para a avaliação da qualidade das evidências dos estudos primários foram o risco de viés, alta heterogeneidade das análises e a probabilidade de vieses seletivos dos estudos, sendo que a maioria dos resultados foram classificados como evidência de qualidade muito baixa, indicando incertezas quanto às estimativas de efeito relatadas. Dessa forma, os autores indicaram a necessidade de mais estudos cuidadosamente planejados, para condições dolorosas, dosagens e vias de administração bem definidas e maior rigor metodológico para aumentar a qualidade das evidências e a confiança nas estimativas de efeitos, além de estudos que investiguem as relações farmacocinéticas / farmacodinâmicas e que explorem os canabinóides com potencial analgésico, como por exemplo o CBD. Para complementar e aprofundar a análise dessas evidências atuais de eficácia analgésica clínica dos produtos canabinóides, o estudo de Moore et al (2021) realizou uma revisão sistemática geral, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica, o escopo e o grau de evidência dos resultados relatados em estudos de revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados, produzidas até o momento substâncias anátagonistas dos receptores canabinóides e moduladores alostéricos negativos (AM251, URN597 e outros), em comparação com placebo, para pessoas com dor, examinando a eficácia e os eventos adversos relatados nos ensaios, além da qualidade metodológica desses estudos e a mensuração do grau de evidência dos resultados obtidos. Esse estudo compilou os resultados de 36 estudos primários, com 7.217 participantes randomizados para tratamento que variou de um dia a 3 anos, para diversas condições clínicas dolorosas crônicas e agudas (dor neuropática aguda ou crônica, dor oncológica, dor aguda pós-operatória, cefaleia, esclerose múltipla, dor musculo esquelética aguda ou crônica, dor pélvica crônica, dor menstrual e outras

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

dores clínicas), encontrando evidências de baixa qualidade de um efeito benéfico da administração de cannabis por menos de 1 semana para pacientes com dor pós operatória; um pequeno benefício dos medicamentos baseados em cannabis, sobretudo os nabiximols, na redução da intensidade da dor neuropática aguda (evidência de qualidade muito baixa) e dor neuropática crônica (evidência de baixa qualidade), porém com efeito de melhora na qualidade do sono em ambos os quadros clínicos. Em contrapartida, não foram encontrados efeitos benéficos de canabinóides, cannabis ou medicamentos baseados em canabinóides para participantes

com dor aguda, dor relacionada ao câncer, esclerose múltipla e dores musculo esqueléticas. Dessa forma, os autores concluíram que a base de evidências atualmente disponíveis para o uso de canabinóides, cannabis e medicamentos derivados é de qualidade baixa ou muito baixa, sendo encontrados poucos efeitos benéficos dessas substâncias testadas até o momento para pessoas com dor crônica. Os critérios utilizados para a avaliação da qualidade das evidências dos estudos primários foram o risco de viés, alta heterogeneidade das análises e a probabilidade de vieses seletivos dos estudos, sendo que a maioria dos resultados foram classificados como evidência de qualidade muito baixa, indicando incertezas quanto às estimativas de efeito relatadas. Dessa forma, os autores indicaram a necessidade de mais estudos cuidadosamente planejados, para condições dolorosas, dosagens e vias de administração bem definidas e maior rigor metodológico para aumentar a qualidade das evidências e a confiança nas estimativas de efeitos, além de estudos que investiguem as relações farmacocinéticas / farmacodinâmicas e que explorem os canabinóides com potencial analgésico, como por exemplo o CBD. Para complementar e aprofundar a análise dessas evidências atuais de eficácia analgésica clínica dos produtos canabinóides, o estudo de Moore et al (2021) realizou uma revisão sistemática geral, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica, o escopo e o grau de evidência dos resultados relatados em estudos de revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados, produzidas até o momento substâncias antagonistas dos receptores canabinóides e moduladores alostéricos negativos (AM251, URN597 e outros), em comparação com placebo, para pessoas com dor, examinando a eficácia e os eventos adversos relatados nos ensaios, além da qualidade metodológica desses estudos e a mensuração do grau de evidência dos resultados obtidos. Esse estudo compilou os resultados de 36 estudos primários, com 7.217 participantes randomizados para tratamento que variou de um dia a 3 anos, para diversas condições clínicas dolorosas crônicas e agudas (dor neuropática aguda ou crônica, dor oncológica, dor aguda pós-operatória, cefaleia, esclerose múltipla, dor musculo esquelética aguda ou crônica, dor pélvica crônica, dor menstrual e outras dores clínicas), encontrando evidências de baixa qualidade de um efeito

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

benéfico da administração de cannabis por menos de 1 semana para pacientes com dor pós operatória; um pequeno benefício dos medicamentos baseados em cannabis, sobretudo os nabiximols, na redução da intensidade da dor neuropática aguda (evidência de qualidade muito baixa) e dor neuropática crônica (evidência de baixa qualidade), porém com efeito de melhora na qualidade do sono em ambos os quadros clínicos. Em contrapartida, não foram encontrados efeitos benéficos de canabinóides, cannabis ou medicamentos baseados em canabinóides para participantes com dor aguda, dor relacionada ao câncer, esclerose múltipla e dores musculo esqueléticas. Dessa forma, os autores concluíram que a base de evidências atualmente disponíveis para o uso de canabinóides, cannabis e medicamentos derivados é de qualidade baixa ou muito baixa, sendo encontrados poucos efeitos benéficos dessas substâncias testadas até o momento para pessoas com dor crônica. Os critérios utilizados para a avaliação da qualidade das evidências dos estudos primários foram o risco de viés, alta heterogeneidade das análises e a probabilidade de vieses seletivos dos estudos, sendo que a maioria dos resultados foram classificados como evidência de qualidade muito baixa, indicando incertezas quanto às estimativas de efeito relatadas. Dessa forma, os autores indicaram a necessidade de mais estudos cuidadosamente planejados, para condições dolorosas, dosagens e vias de administração bem definidas e maior rigor metodológico para aumentar a qualidade das evidências e a confiança nas estimativas de efeitos, além de estudos que investiguem as relações farmacocinéticas / farmacodinâmicas e que explorem os canabinóides com potencial analgésico, como por exemplo o CBD. Para complementar e aprofundar a análise dessas evidências atuais de eficácia analgésica clínica dos produtos canabinóides, o estudo de Moore et al (2021) realizou uma revisão sistemática geral, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica, o escopo e o grau de evidência dos resultados relatados em estudos de revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados, produzidas até o momento substâncias antagonistas dos receptores canabinóides e moduladores alostéricos negativos (AM251, URN597 e outros), em comparação com placebo, para pessoas com dor, examinando a eficácia e os eventos adversos relatados nos ensaios, além da qualidade metodológica desses estudos e a mensuração do grau de evidência dos resultados obtidos. Esse estudo compilou os resultados de 36 estudos primários, com 7.217 participantes randomizados para tratamento que variou de um dia a 3 anos, para diversas condições clínicas dolorosas crônicas e agudas (dor neuropática aguda ou crônica, dor oncológica, dor aguda pós-operatória, cefaleia, esclerose múltipla, dor musculo esquelética aguda ou crônica, dor pélvica crônica, dor menstrual e outras dores clínicas), encontrando evidências de baixa qualidade de um efeito

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

benéfico da administração de cannabis por menos de 1 semana para pacientes com dor pós operatória; um pequeno benefício dos medicamentos baseados em cannabis, sobretudo os nabiximols, na redução da intensidade da dor neuropática aguda (evidência de qualidade muito baixa) e dor neuropática crônica (evidência de baixa qualidade), porém com efeito de melhora na qualidade do sono em ambos os quadros clínicos. Em contrapartida, não foram encontrados efeitos benéficos de canabinóides, cannabis ou medicamentos baseados em canabinóides para participantes com dor aguda, dor relacionada ao câncer, esclerose múltipla e dores musculo esqueléticas. Dessa forma, os autores concluíram que a base de evidências atualmente disponíveis para o uso de canabinóides, cannabis e medicamentos derivados é de qualidade baixa ou muito baixa, sendo encontrados poucos efeitos benéficos dessas substâncias testadas até o momento para pessoas com dor crônica. Os critérios utilizados para a avaliação da qualidade das evidências dos estudos primários foram o risco de viés, alta heterogeneidade das análises e a probabilidade de vieses seletivos dos estudos, sendo que a maioria dos resultados foram classificados como evidência de qualidade muito baixa, indicando incertezas quanto às estimativas de efeito relatadas. Dessa forma, os autores indicaram a necessidade de mais estudos cuidadosamente planejados, para condições dolorosas, dosagens e vias de administração bem definidas e maior rigor metodológico para aumentar a qualidade das evidências e a confiança nas estimativas de efeitos, além de estudos que investiguem as relações farmacocinéticas / farmacodinâmicas e que explorem os canabinóides com potencial analgésico, como por exemplo o CBD. Para complementar e aprofundar a análise dessas evidências atuais de eficácia analgésica clínica dos produtos canabinóides, o estudo de Moore et al (2021) realizou uma revisão sistemática geral, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica, o escopo e o grau de evidência dos resultados relatados em estudos de revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados, produzidas até o momento do estudo. Dessa forma, foram analisadas 57 revisões sistemáticas que investigaram os efeitos de canabinóides, cannabis ou medicamentos baseados em canabinóides com resultados no tratamento para um total de 15 quadros de dor clínica (dor neuropática, dor crônica não oncológica, dor oncológica, dor reumática, fibromialgia, dor associada a lesão medular, dor aguda, neuropatia associada ao HIV, diabetes e amputação; além de condições clínicas nas quais a dor era um dos sintomas). Os resultados indicaram, que 25 revisões sistemáticas apresentaram recomendações positivas (para o tratamento da dor crônica não oncológica, dor neuropática aguda e crônica, dor reumática e fibromialgia), 12 revisões tiveram recomendações negativas (administração de

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

nabiloma para a fibromialgia, dor aguda pós operatória, artrite reumatóide, dor oncológica avançada), 7 mantiveram o equilíbrio com baixa recomendação e 13 não declararam recomendações a favorável ou desfavorável aos canabinóides, cannabis ou medicamentos derivados de cannabis. Esse mesmo estudo destacou que, dentre as revisões com metanálise (N=17), 9 tiveram recomendações positivas associadas a um efeito analgésico estatisticamente significativo e 5 tiveram recomendações negativas com presença de riscos de viés e 3 não fizeram nenhuma recomendação. Os autores também chamaram a atenção para a baixa qualidade dos estudos disponíveis, sendo que a maioria dos estudos de revisão sistemática analisados (72%) foram classificados como criticamente baixos e somente 2 estudos apresentaram alta qualidade, de acordo com a avaliação crítica do instrumento AMSTAR-2 (SHEA ET AL.,

2017). A conclusão dos autores foi que as evidências atuais de baixa qualidade podem sugerir um potencial analgésico dos canabinóides e seus derivados, porém ainda não existe uma evidência confiável dos efeitos para o uso para a prática clínica. Uma outra questão de interesse dos pesquisadores dessa área, refere-se à tolerabilidade e segurança dos canabinóides para o uso a curto prazo no tratamento da dor, sendo que os resultados de alguns estudos clínicos disponíveis na literatura indicaram que o uso de cannabis e canabinóides foi associado a um risco aumentado

de efeitos adversos (como por exemplo, tontura, sonolência, náusea, fadiga, dor de cabeça, problemas de memória e concentração, alterações sensoriais, lentificação psicomotora), em comparação com placebo, mas foram em sua maioria leves, de curta duração e bem tolerados, sugerindo que o perfil de segurança de uso de curto prazo para o tratamento da dor é aceitável (WANG ET AL., 2008; LYNCH & CAMPBELL, 2011; WHITING ET AL., 2015; MENG ET AL., 2017). Já para o uso dos canabinóides no tratamento para a dor a longo prazo, um trabalho de revisão sistemática e metanálise de 39 estudos clínicos, indicou fracas evidências de que os eventos adversos são comuns no tratamento de longo prazo para dor crônica e que os eventos adversos graves (que podem causar descontinuação do tratamento, alterações cognitivas mais graves, acidentes automobilísticos, quedas, dependência e síndrome de abstinência) parecem menos comuns, sugerindo que os benefícios potenciais dos canabinóides de uso medicinal (embora modestos) podem superar os danos potenciais para alguns pacientes (ZERAATKAR ET AL., 2022). De forma geral, a literatura

indica algumas evidências que sugerem que os canabinóides podem modular a experiência de dor, porém é um campo atualmente em grande expansão e que demanda a necessidade de novos estudos científicos, para se observar e determinar a confiabilidade e a estabilidade desses efeitos, para que os canabinóides possam ser incorporados ao arsenal de controle da dor em escala mais

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

ampla. Assim, essas pesquisas podem oferecer a oportunidade de ampliar a nossa compreensão sobre as alterações na dor crônica e a sua possível introdução como uma terapia viável para a modulação das experiências dolorosas.

Hipótese:

Acredita-se que os possíveis efeitos da administração aguda de extrato de cannabis nos participantes, após a indução experimental de dor térmica, seguirão as seguintes hipóteses: 1) Irá aumentar os limiares de percepção e a tolerância à dor térmica nociva, em comparação com o grupo placebo; 2) Irá reduzir a percepção de intensidade, desagradado e a descrição qualitativa da dor percebida, em comparação com o grupo placebo; 3) Irá modular o processamento cognitivo da dor, em comparação com o grupo placebo, minimizando a interpretação aversiva dos estímulos visuais de dor; 4) Poderá ter efeitos indiretos na percepção e tolerância a dor, por meio de ação direta (diminuição) no humor disfórico e nas vivências de ansiedade/estresse agudo.

Metodologia Proposta:

O procedimento experimental para coleta de dados do estudo será realizado em duas sessões experimentais no laboratório. Na ocasião do recrutamento dos participantes, será feita a contextualização quanto à finalidade da pesquisa e serão convidados a participarem de uma fase de triagem, antes de iniciarem os experimentos no laboratório. Nessa etapa de triagem, será realizado o procedimento para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecido para o estudo, que consta de entrevista e aplicação dos instrumentos PHQ-9, GAD-7, o Questionário de Sintomatologia de Quadros Dolorosos e a escala visual analógica para medição da

dor presente e dos últimos 7 dias. Os voluntários que cumprirem os requisitos e aceitarem em participar do estudo de forma voluntária, assinando o TLCE, serão incluídos no estudo. Como parte das orientações a serem dadas aos participantes incluídos no estudo, antes da primeira sessão experimental, eles serão instruídos a não comer ou beber nada, duas horas antes do experimento. Além disso, os participantes serão orientados a não praticar exercícios físicos, ingerir álcool ou substâncias estimulantes no período de 24 horas precedentes a avaliação. Manter a noite de sono como o habitual também será recomendado. A primeira

sessão experimental terá início com um breve rapport e solicitado que o participante responda ao questionário de avaliação sócio-demográfica, o IDATE-E, a VAMS, e será realizada uma sessão de Tarefa de Avaliação de Dor, para o estabelecimento de uma linha de base experimental. Logo após, o experimentador oferecerá um lanche ao participante. Em seguida, será administrada a

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

substância, de acordo com o grupo em que o participante foi alocado (grupo CBD-PLA ou PLA-CBD). A alocação será aleatória, conduzida por pesquisador não participante do experimento, utilizando-se do método de randomização simples, baseado em uma tabela de números aleatórios (disponível do site www.randomizacao.org.br). O participante e o examinador permanecerão “cegos” quanto à substância administrada até o final do experimento. Após a aplicação das substâncias, os participantes permanecerão por 90 minutos no ambiente do laboratório e o pesquisador ficará à disposição dos participantes para o que se fizer necessário. Ao término desse período será iniciada a tarefa de dor, com o aparelho e o termodo acoplado no antebraço do participante, dando-se início ao procedimento de indução térmica de dor. O pesquisador conduzirá o mesmo e fará as anotações necessárias relativas as variáveis de desfecho. Em seguida, os participantes realizarão a Tarefa de Avaliação da Dor, e responderão novamente ao IDATE-E e VAMS. Para finalizar, o participante responderá ao questionário sobre os possíveis efeitos adversos do uso do extrato de cannabis (UKU). Com isso será considerada encerrada a primeira sessão experimental, que tem duração total estimada de 3 horas. Será definido um período de intervalo de cerca de 15 dias, entre a primeira e a segunda sessão experimental (período de Washout). A segunda sessão experimental será idêntica à primeira, exceto em

relação à substância administrada, uma vez que o grupo que recebeu CBD na primeira sessão, receberá Placebo e vice-versa. Todos os testes serão realizados pelo mesmo pesquisador, para garantir que não haja efeitos associados à variação do experimentador, minimizando o risco de viés experimental. Para atender à critério de segurança, caso o participante relate algum efeito colateral, durante o experimento, os pesquisadores tomarão as medidas necessárias, recorrendo a uma equipe médica para os cuidados/orientações cabíveis.

Critério de Inclusão:

A amostra do estudo será selecionada por conveniência, composta por sujeitos da população geral. Serão incluídos participantes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos e que concordem com a participação voluntária no estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde 455/12.

Critério de Exclusão:

Os participantes incluídos não poderão apresentar história atual ou prévia (autoreferida) de abuso

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

de substâncias, transtornos psiquiátricos e/ou distúrbios neurológicos, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, hipertensão arterial, transtornos dolorosos e queixas de dor crônica ou aguda. Além disso, não poderão apresentar pontuação maior que dez no Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9), na Generalized Anxiety Disorder - 7 (GAD-7) e não apresentar a vivência de dor de qualquer natureza nos últimos 7 dias, identificada por meio um questionário de checklist de quadros dolorosos pré-existentes e a percepção de dor presente, avaliada pela Escala Visual Analógica de Dor (EVA).

Serão excluídos do estudo os sujeitos que apresentarem reações adversas ao uso da substância ou aqueles que não concluírem as tarefas experimentais que compõem o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar os efeitos da administração intranasal aguda do extrato de cannabis em diferentes aspectos da dor experimental induzida por estimulação térmica, comparado com placebo, em participantes saudáveis sem histórico de dor prévia.

Objetivo Secundário:

A) Avaliar os efeitos da administração aguda de uma dose de extrato de cannabis full spectrum (CBD + THC) na dor experimental induzida em relação a:

I) Medidas de sensibilidade à dor expressas por: identificação da intensidade subjetiva e desagrado da dor percebida; discriminação do limiar e do nível de tolerância à dor; e identificação qualitativa da experiência de dor percebida (desfecho primário);

II) Processamento cognitivo de estímulos dolorosos;

B) Avaliar possíveis efeitos indiretos do extrato de cannabis na dor, por meio da modulação do humor e da vivência de estresse/ ansiedade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos previstos para este estudo são mínimos. Os riscos relativos ao uso do extrato de cannabis para administração aguda, são baixíssimos ou nenhum efeito colateral/adverso, sendo que os observados até agora, foi sonolência após altas doses de Canabidiol, de forma leve e tolerável. Caso esses efeitos citados ocorram, os pesquisadores tomarão as medidas necessárias, recorrendo a uma equipe médica para os cuidados/ orientações cabíveis. Também existe um risco

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

mínimo do participante sentir um pequeno desconforto físico diante do calor que será estimulado pelo aparelho, mas assim que sentir desconfortável, o mesmo será desligado. Ao responder os instrumentos o participante poderá ter o risco mínimo de se sentir algum desconforto emocional, se isso acontecer será realizado o acolhimento psicológico. O participante poderá desistir de participar a qualquer momento ou poderá entregar os questionários e interromper as tarefas antes de terminar, sem qualquer constrangimento ou outros prejuízos.

Benefícios:

Não há benefícios diretos para o participante ao participar do estudo. Contudo, os resultados deste estudo ajudarão a avaliar se, no futuro, o extrato de cannabis utilizado como medicamento, poderá trazer benefícios para o controle da dor, de uma forma segura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, cruzado, controlado por placebo e duplo-cego, com sujeitos saudáveis e com administração aguda de dose de extrato de cannabis (CBD + THC).

Está prevista a inclusão de 41 participantes a serem divididos em dois grupos:

Grupo PLA-CBD - 20 participantes - Administração de placebo na primeira sessão

Grupo CBD-PLA - 21 participantes - Administração de CBD na primeira sessão experimental e PLACEBO na segunda sessão experimental.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Considerações ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Em relação ao arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2096486.pdf postado em 07/03/2023:

1.1 Na página 7 de 10 lê-se: "Não haverá retenção de amostras para armazenamento em Banco".

O tempo de armazenamento do material não define a constituição de um biorrepositório, podendo variar desde alguns minutos até muitos anos. O que, de fato, define a constituição de um banco de material biológico é a intenção de coleta para pesquisa científica. Assim, considera-se que todos os materiais biológicos coletados ao longo de uma pesquisa constituem um biorrepositório. Frequentemente, os protocolos de pesquisa clínica constituem biorrepositórios, já que são coletadas amostras biológicas especificamente para o estudo em questão.

Mesmo que o material biológico coletado para uma pesquisa seja descartado após o seu

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

processamento, a Conep entende que o material biológico ficará armazenado antes de ser processado e, por isso, considera que há formação de biorrepositório (ainda que de caráter transitório e de curta duração). Esse período de armazenamento pré-processamento pode ser tão curto quanto poucos minutos ou tão longo como meses ou anos. Portanto, se houver coleta de amostras biológicas humanas em uma pesquisa, deve-se declarar na Plataforma Brasil que haverá formação de banco de material biológico (Resolução CNS N° 441 de 2011) Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Em relação ao arquivo TCLE.pdf anexado em 04/03/2023:

2.1 Na página 1 de 3 lê-se: "O extrato de cannabis é um composto de fitocanabinóides derivados da planta Cannabis sativa L, que tem sido alvo de interesse em pesquisas clínicas na área da medicina, ao longo das últimas décadas, por conta de suas propriedades anticonvulsivantes, antipsicóticas, ansiolíticas, antidepressivas e anti-inflamatórias, agregando também em efeitos positivos nos distúrbios de sono e na estabilização do humor";

O TCLE deve ser conciso e de fácil compreensão pelo público em geral, não sendo desejável a utilização de construções gramaticais complexas. Diante do exposto, solicita-se que o TCLE seja revisado, utilizando-se linguagem CLARA E ACESSÍVEL. Salienta-se que é necessário substituir os termos técnicos por palavras de fácil entendimento ou adicionar breve explicação sobre o termo empregado no texto (Resolução CNS n.º 466 de 2012, itens II.23 e IV.1.b).

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2 De forma a garantir sua integridade, o documento deve apresentar a numeração das páginas, recomendando-se, ainda, que essa seja inserida de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2, 2 de 2. Solicita-se adequação. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3 O TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento de todos os gastos que o participante e seu (s) acompanhante (s) terão em decorrência da pesquisa. Assim, solicita-se que seja garantido, no TCLE, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa e de seu acompanhante em decorrência de sua participação na pesquisa, podendo-se citar, como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles (Resolução CNS n.º 466, de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Solicita-se que seja garantido, no TCLE, de forma clara e

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.141.305

afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa E DE SEU ACOMPANHANTE (destaque nosso) em decorrência de sua participação na pesquisa, podendo-se citar, como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles (Resolução CNS n.º 466, de 2012, itens II.21 e IV.3.g). Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4 O TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo (Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3). Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5 O TCLE deve conter informações suficientes para que o participante da pesquisa minimamente compreenda a natureza do material biológico que será coletado, a quantidade, para qual instituição será encaminhado, o propósito da coleta, o destino do material biológico após o seu processamento (descarte ou armazenamento) e o tempo de armazenamento.

Solicita-se adequação. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.6 Os campos de assinaturas e rubricas devem ser identificados de acordo com a terminologia prevista na Resolução CNS N° 466 de 2012, ou seja, empregando-se os termos “pesquisador” e “participante de pesquisa/responsável legal”.

Solicita-se adequação: basta um campo para nome, assinatura e data do pesquisador (aquele que obtém o consentimento).

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. DEVE-SE DEIXAR CAMPO DESTINADO AO PESQUISADOR QUE OBTEM O O CONSENTIMENTO (NOME, ASSINATURA E DATA). NÃO HÁ NECESSIDADE DE CAMPOS PARA O PESQUISADOR E PARA O ORIENTADOR DO ESTUDO. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Em relação ao arquivo PROJETO_COMPLETO.pdf postado em 07/03/2023:

3.1 Deve-se informar onde e de que forma serão recrutados os participantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2 Tanto o biorrepositório quanto o biobanco representam coleção organizada de material

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.141.305

biólogico humano coletado com finalidade de pesquisa científica, conforme definido pela Resolução CNS No 441 de 2011 (Art. 1o) e Portaria MS No 2.201 de 2011 (Art. 3o). Mesmo que o material biológico coletado para uma pesquisa seja descartado após o seu processamento, a Conep entende que o material biológico ficará armazenado antes de ser processado e, por isso, considera que há formação de biorrepositório (ainda que de caráter transitório e de curta duração). Esse período de armazenamento pré-processamento pode ser tão curto quanto poucos minutos ou tão longo como meses ou anos. Diante disso, deve-se informar que será criado biorrepositório vinculado ao projeto de pesquisa e deve ser informado o destino que se pretende dar ao material coletado.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Diante do exposto, meu parecer é que o presente projeto de pesquisa pode ser APROVADO por esse comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2096486.pdf	14/06/2023 16:33:44		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_CEP2.pdf	14/06/2023 16:32:49	SAMUEL LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao3.pdf	14/06/2023 16:29:52	SAMUEL LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_COMPLETO_VERSAO2.pdf	17/04/2023 11:21:51	SAMUEL LOPES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/03/2023 02:37:26	SAMUEL LOPES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO_PROJETO.pdf	04/03/2023 01:41:06	SAMUEL LOPES	Aceito

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.141.305

Orçamento	ORCAMENTO_APROVADO_UPC.pdf	04/03/2023 01:39:34	SAMUEL LOPES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DEPARTAMENTO.pdf	04/03/2023 01:37:41	SAMUEL LOPES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	04/03/2023 01:25:14	SAMUEL LOPES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 26 de Junho de 2023

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br