



O uso de Cannabis medicinal por pessoas com doença inflamatória intestinal

The use of medical Cannabis by people with inflammatory bowel disease

El uso de Cannabis medicinal por personas con enfermedad inflamatoria intestinal

Daiana Cristina Freitas Almeida¹, Maria Izabel Cortes Volpe¹, Maira Tiyomi Sacata Tongu Nazima¹, Mayla Rosa Guimarães², Alessandra Azevedo do Nascimento¹, Francineide Pereira da Silva Pena¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar e sintetizar produções científicas relacionadas à utilização de cannabis medicinal no manejo da doença inflamatória intestinal. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde, Embase (Elsevier), Web of Science e Scopus (Elsevier). Foram utilizados os descritores controlados Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) como: Pacientes, Gastroenterite, Inflamação, Doenças Inflamatórias Intestinais, Sinais e Sintomas, Trato Gastrointestinal, Canabinoides, Cannabis e Maconha Medicinal, combinando os termos com o uso dos operadores booleanos “OR” e “AND”. **Resultados:** 2.272 estudos foram identificados conforme critérios de busca, entre os quais cinco compuseram a amostra final, que evidenciou o uso da cannabis medicinal na doença inflamatória intestinal, com resultados que apontaram melhora de sinais e sintomas relacionados a processos inflamatórios intestinais, redução da permeabilidade intestinal, ganho de peso e redução da tensão em adultos. Entretanto, um dos estudos mostrou que não houve melhora significativa de marcadores inflamatórios relacionados à doença. **Considerações finais:** Embora os estudos descrevam melhoras significativas nos sinais e sintomas, diferentes concentrações de princípios ativos e modo de consumo são um fator que dificulta comparações entre estudos.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal, Cannabis medicinal, Sintomas gastrointestinais.

ABSTRACT

Objective: Identify and synthesize scientific productions related to the use of medicinal marijuana and its compounds on the handling of inflammatory bowel disease. **Methods:** Integrative literature review, done on the following databases: National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde, Embase (Elsevier), Web of Science and Scopus (Elsevier). The controlled descriptors used were Medical Subject Headings (MeSH) and Descriptors in Health Science (DeCS) such as: Patients, Gastroenteritis, Inflammation, Inflammatory Bowel Diseases, Signs and Symptoms, Gastrointestinal Tract, Cannabinoids, Cannabis and Medicinal Marijuana, combining the terms using the Boolean operators “OR” and “AND”. **Results:** 2.272 studies were identified according to search criteria, among which five composed the final sample, which evidenced the use of medicinal marijuana on inflammatory bowel disease, with results that showed improvement in signs and symptoms related to intestinal inflammatory processes, reduced intestinal permeability, weight gain and reduced tension in adults. However, one of the studies showed no significant improvement of the disease-related inflammatory markers. **Final considerations:** Even though the studies described significant improvement of signs and symptoms, different concentrations of active ingredients and mode of consumption are a factor that makes comparisons between studies difficult.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Medicinal Marijuana, Gastrointestinal symptoms.

¹ Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá - Amapá.

² Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - Piauí.

RESUMEN

Objetivo: Identificar y sintetizar la producción científica relacionada con el uso del cannabis medicinal en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora, realizada en las bases de datos National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual en Salud, Embase (Elsevier), Web of Science y Scopus (Elsevier). Se utilizaron los descriptores controlados Medical Subject Headings (MeSH) y Health Sciences Descriptors (DeCS), tales como: Pacientes, Gastroenteritis, Inflamación, Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Signos y Síntomas, Tracto Gastrointestinal, Cannabinoides, Cannabis y Marihuana Medicinal, combinando los términos con el uso de los operadores booleanos “OR” y “AND”. **Resultados:** Se identificaron 2.272 estudios según los criterios de búsqueda, de los cuales cinco constituyeron la muestra final, que mostraron el uso de cannabis medicinal en la enfermedad inflamatoria intestinal, con resultados que indicaban una mejora en los signos y síntomas relacionados con los procesos inflamatorios intestinales, una reducción de la permeabilidad intestinal, un aumento de peso y una reducción de la tensión en adultos. Sin embargo, uno de los estudios mostró que no hubo una mejora significativa en los marcadores inflamatorios relacionados con la enfermedad. **Consideraciones finales:** Aunque los estudios describen mejoras significativas en los signos y síntomas, las diferentes concentraciones de principios activos y el modo de consumo son un factor que dificulta las comparaciones entre estudios.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Cannabis medicinal, Síntomas gastrointestinales.

INTRODUÇÃO

Cannabis medicinal é um termo amplo que pode ser aplicado a qualquer tipo de composto ou ativo isolado de alguma espécie do gênero Cannabis (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019). Na última década foi possível observar um aumento expressivo envolvendo tais compostos, particularmente quanto à busca de novas alternativas terapêuticas que visem contribuir no alívio dos sintomas refratários às abordagens tradicionais em crianças e adultos, como dor crônica, processos inflamatórios e crises convulsivas de difícil controle (FLEURY-TEIXEIRA P et al., 2019).

A planta cannabis possui diversos componentes químicos, tais como: terpenos, ácidos graxos, ésteres, amidas, aminas, fitoesteróis, compostos fenólicos e canabinoides. Os dois canabinoides principais são o canabidiol (CBD) e o Δ^9 – tetraidrocannabinol (THC). Eles atuam no sistema endocanabinoide (SEC) e demonstram atividade analgésica e antinoceptiva em modelos animais, experimentais e humanos. Uma vez conhecidos seus benefícios ao organismo humano, tem se tornado constante a busca por essa alternativa medicamentosa (ARAN A, et al., 2019).

Até o final do século passado, pouco se sabia sobre o SEC, mas ele sempre existiu nos animais vertebrados e aos poucos veio sendo compreendido cientificamente.

Ele está distribuído entre órgãos e tecidos e é regulador de múltiplas funções no organismo humano, sendo composto de receptores transmembrana específicos CB1 e CB2, através dos quais os canabinoides exercem seu efeito (MÁRQUEZ L, et al., 2008). Os receptores CB1 predominam no sistema nervoso central, bem como se encontram em células adiposas, células endoteliais, fígado, sistema nervoso entérico e trato gastrointestinal (TGI).

Os receptores CB2 estão amplamente presentes nas células e tecidos do sistema imunológico, com grande potencial anti-inflamatório e imunomodulador. A natureza multifacetada desse sistema levou a vários estudos sobre o uso terapêutico da cannabis e dos canabinoides (LIMA PA, et al., 2022).

O SEC inclui receptores (CB1 e CB2), as enzimas canabinóides e os compostos endocanabinóides, que para além destes receptores metabotrópicos, podem modular diferentes canais iônicos e receptores nucleares. Desta forma, desempenham importante papel na regulação da homeostase, inclusive do TGI. Algumas funções moduladas pelos receptores CB1 e CB2 são: diminuição da motilidade gastrointestinal (GI), redução da excreção de secreções e da hipersensibilidade local, participando também da manutenção da integridade da barreira epitelial (PANDEY S, et al., 2020). Além disso, reduzem mediadores pró-inflamatórios, tornando-se alvo para tratar doenças inflamatórias (CHERKASOVA V, et al., 2021).

Estudos realizados com modelos murinos demonstraram um aumento da expressão do receptor CB1 no processo inflamatório de colite induzida, bem como um papel crítico importante na atenuação desse quadro desempenhado pelo receptor CB2. Assim, estudos *in vitro* e *in vivo* têm revelado grande potencial farmacológico desse sistema para essas condições (LEINWAND KL, et al., 2017).

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crônica imunomediada do TGI que abrange uma variedade de distúrbios inflamatórios crônicos intestinais e extraintestinais, marcada por períodos de surtos inflamatórios, remissão e recaída (BOIRIVANT M e COSSU A, 2012). Não menos importante, há ainda a síndrome do intestino irritável (SII), cuja exacerbação, somada a um quadro de disbiose, pode vir a preceder a expressão da DII (PORTER CK, et al., 2012).

De acordo com Mahan LK e Escott-Stump S (2010), as causas das DIIs não são completamente compreendidas, mas envolvem a interação do sistema imunológico GI, de fatores genéticos, gatilhos ambientais e um microbioma intestinal anormal, caracterizado por disbiose. Para controlar a gravidade da doença e manter a fase de remissão, há como evidências o tratamento clínico, que inclui os fármacos; o tratamento cirúrgico, para casos de necessidades de reparo, e o tratamento nutricional, para restabelecer e manter o estado nutricional do paciente.

Nesse contexto, observou-se que a utilização de cannabis para tratar distúrbios gastrointestinais (GIs) remonta do Egito antigo e China, quando há séculos o conhecimento rudimentar de suas propriedades medicinais levou a exploração, estudo e emprego das diversas partes da planta. O pesquisador israelense Raphael Mechoulam, juntamente com sua equipe, foi quem identificou pela primeira vez, na década de 60, a estrutura química dos dois principais componentes da cannabis sativa (ARAN A e CAYAM-RAND D, 2020).

Tendo em vista que a terapia medicamentosa atual para DII envolve muitos efeitos colaterais adversos e que muitas pessoas com a doença permanecem sintomáticas, apesar do tratamento máximo, tem se tornado constante e necessária a busca por alternativas que combinem conforto, segurança e eficácia para a pessoa. Assim, o uso da cannabis vem sendo cada vez mais aprovado para uma variedade de condições clínicas como as doenças crônicas, tendo sido apontado como uma alternativa no tratamento sintomático desse quadro (PERISETTI A, et al., 2020).

Considerada pela sociedade médica em alguns casos como uma opção terapêutica adjuvante, ela ainda é recomendada com reticências para determinados fins, devido ao fato de pouco se conhecer sobre seus efeitos em longo prazo, tal como reações indesejáveis e situações de dependência da pessoa que faz uso. No Brasil, a prescrição e consumo da cannabis medicinal é regulamentada por órgãos como o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (VELEZ-SANTIAGO A, et al., 2023).

O estudo em questão é uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo foi identificar e sintetizar produções científicas relacionadas à utilização de cannabis medicinal no manejo da doença inflamatória intestinal, na tentativa de reunir informações que contribuam para a compreensão dos modelos de tratamentos prestados, bem como levar à reflexão crítica sobre tratamentos e protocolos, benefícios e resultados de interesse público para a prática diária em saúde.

MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa da literatura desenvolvida em seis etapas: 1. Elaboração da pergunta norteadora e identificação da temática; 2. Definição das fontes de seleção dos estudos primários e dos critérios de inclusão e exclusão; 3. Definição e coleta dos dados a serem apresentados; 4. Avaliação e análise crítica dos estudos incluídos; 5. Discussão dos resultados; 6. Apresentação da síntese das evidências encontradas e construção da revisão integrativa (SOUZA MT, et al., 2010). A questão de pesquisa foi elaborada a partir da estratégia PICO: População - Interesse - Contexto, em que foi considerado: (P) Pessoas com doença inflamatória intestinal, (I) Uso de cannabis medicinal e (Co) Sinais e sintomas digestórios (MENDES KDS, et al., 2019). Dessa forma, a pergunta norteadora do estudo foi: Quais os desfechos do uso de cannabis medicinal nos sinais e sintomas digestórios em pessoas com doença inflamatória intestinal?

A busca dos estudos primários foi realizada nas bases de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase (Elsevier), Web of Science e Scopus (Elsevier). O acesso às bases de dados ocorreu em abril de 2023 a partir do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), por meio de acesso remoto da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) e registro na Universidade Federal do Amapá (Unifap).

Para seleção dos artigos que compuseram a amostra desta revisão, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos primários que apresentassem o uso de cannabis medicinal como tratamento alternativo para alívio e melhora dos sinais e sintomas decorrentes do quadro de inflamação intestinal, disponíveis em qualquer idioma até abril de 2023. Como critérios de exclusão, foram adotados: estudos de revisões sistemáticas e metanálise, dissertações e resumos em anais de congressos.

Para realização da busca nas bases de dados, foram utilizados descritores controlados (termos estruturados hierarquicamente, utilizados na indexação das bases) do Medical Subject Headings (MeSH) como: Patients, Gastroenteritis, Inflammation, Inflammatory Bowel Diseases, Signs and Symptoms, Gastrointestinal Tract, Cannabis, Medicinal Marijuana, Canabidiol and Cannabinoids. Também foram utilizados descritores indexados no catálogo Ciências da Saúde (DeCS) como: Pacientes, Gastroenterite, Inflamação, Doenças Inflamatórias Intestinais, Sinais e Sintomas, Trato Gastrointestinal, Canabinoides, Cannabis e Maconha Medicinal. E, por fim, foram utilizados descritores Emtree, sendo os mesmos do MeSH.

Além disso, foram utilizados sinônimos dos descritores controlados, denominados, neste estudo, de descritores não controlados para algumas bases que não o exigiam. Para se proceder à busca de alta sensibilidade em cada base, inicialmente os descritores de cada conjunto (letra) da estratégia PICO foram combinados entre si com o conector booleano OR e, na sequência, cada conjunto foi combinado com o conector AND para pesquisa. A estratégia de busca foi conduzida de forma a contemplar as peculiaridades de cada base e não foram adicionados filtros de restrição de tempo e idioma (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Estratégias de busca em cada base de dados.

Base	Estratégias de busca	Resultados
BVS	((pacientes OR patients OR gastroenterite OR gastroenteritis OR gastroentérite OR "Inflamação" OR "Inflammation" OR "Inflamación" OR "Doenças Inflamatórias Intestinais" OR "Inflammatory Bowel Diseases" OR "Enfermedades Inflamatorias del Intestino" OR "Maladies inflammatoires intestinales")) AND (("Sinais e Sintomas" OR "Signs and Symptoms" OR "Signos y Síntomas" OR "Signes et symptômes" OR "Manifestações Clínicas" OR "Trato Gastrointestinal" OR "Gastrointestinal Tract" OR "Tracto Gastrointestinal" OR "Tube digestif")) AND ((canabinoides OR cannabinoids OR cannabinoïdes OR cannabis OR "Maconha Medicinal" OR "Medical Marijuana" OR "Marihuana Medicinal" OR "Marijuana médicale"))	139
PubMed	((("Gastrointestinal Tract" [mh] OR "GI Tract" OR "Digestive Tract" OR "Patients" [mh] OR "Patient" OR "Gastroenteritis" OR "Inflammation" [mh] OR "Inflammatory Bowel Diseases" OR "Crohn Disease")) AND (("Signs and Symptoms" [mh] OR "Symptoms and Signs" OR "Gastrointestinal Tract" OR "Gastrointestinal Tracts" OR "GI Tract" OR "Digestive Tract" OR "Digestive Tracts")) AND (("Medical Marijuana" [mh] OR "Medicinal Cannabis" OR "Medicinal Marijuana" OR "canabidiol" OR "Cannabinoids" [mh]))	702
Embase	('gastrointestinal tract'/exp OR 'gastrointestinal tract' OR 'gi tract' OR 'digestive tract'/exp OR 'digestive tract' OR 'patients'/exp OR 'patients' OR 'patient'/exp OR 'patient' OR 'gastroenteritis'/exp OR 'gastroenteritis' OR 'inflammation'/exp OR 'inflammation' OR 'inflammations' OR 'inflammatory bowel diseases'/exp OR 'inflammatory bowel diseases' OR 'bowel diseases, inflammatory' OR 'crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'inflammatory bowel disease 1' OR 'granulomatous enteritis'/exp OR 'granulomatous enteritis' OR 'ileocolitis'/exp OR	524

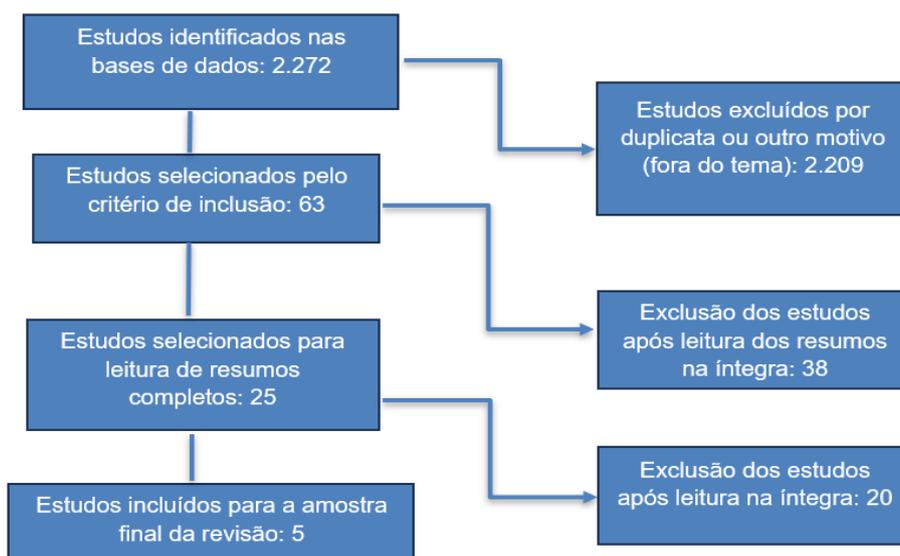
	'ileocolitis') AND ((signs:ti,ab,kw AND symptoms:ti,ab,kw OR symptoms:ti,ab,kw) AND signs:ti,ab,kw OR 'gastrointestinal tract':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal tracts':ti,ab,kw OR 'gi tract':ti,ab,kw OR 'digestive tract':ti,ab,kw OR 'digestive tracts':ti,ab,kw) AND ('cannabinoids':ti,ab,kw OR 'cannabinoid':ti,ab,kw OR 'cannabis':ti,ab,kw OR 'cannabi':ti,ab,kw OR 'marihuana':ti,ab,kw OR 'cannabis indica':ti,ab,kw OR 'cannabis sativa':ti,ab,kw)	
Scopus	(ALL (("Gastroenteritis" OR "Gastroenteritis" OR "Digestive tract" OR "Patients" OR "Patient" OR "Gastroenteritis" OR "Inflammation" OR "Inflammatory bowel disease" OR "Crohn's disease")) AND ALL (("Gintestinal microbiome" OR "Intestinal microflora" OR "Gastrointestinal flora" OR "Digestive signs and symptoms")) AND ALL (("Medical marijuana" OR "Medical cannabis" OR "Medical marijuana" OR "Cannabidiol" OR "Cannabinoids"))))	632
Web of Science	ALL=((("Gastrointestinal Tract" OR "GI Tract" OR "Digestive Tract" OR "Patients" OR "Patient" OR "Gastroenteritis" OR "Inflammation" OR "Inflammations" OR "Inflammatory Bowel Diseases" OR "Bowel Diseases, Inflammatory" OR "Crohn Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Ileocolitis")) AND TS=((("Signs and Symptoms" OR "Symptoms and Signs" OR "Gastrointestinal Tract" OR "Gastrointestinal Tracts" OR "GI Tract" OR "Digestive Tract" OR "Digestive Tracts")) AND TS=((("Cannabinoids" OR "Cannabinoid" OR "Cannabis" OR "Cannabi" OR "Marihuana" OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa"))	275

Fonte: Almeida DCF, et al., 2024.

Os estudos identificados nas bases de dados foram importados para o aplicativo Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews para organização, ordenamento e verificação da duplicidade dos estudos obtidos nas referidas bases. A busca dos estudos, a triagem e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores, que padronizaram a estratégia de busca em cada base e a executaram de forma independente, com posterior comparação dos resultados encontrados.

RESULTADOS

Figura 1 - Fluxograma do procedimento de seleção dos artigos nas bases de dados.



Fonte: Almeida DCF, et al., 2024.

Diante da quantidade e dos tipos de estudos identificados, foi possível selecionar um pequeno número de evidências científicas acerca do tema em questão. Embora seja recente a disseminação do uso da cannabis para fins medicinais no mundo, alguns países já legalizaram esse emprego e fazem uso há anos.

Assim, dos cinco estudos incluídos, dois foram da BVS (40%), dois foram da Embase (40%) e um da PubMed (20%). Sobre o idioma, todos são de língua estrangeira, sendo um realizado no Reino Unido, um na Nova Zelândia e três em Tel Aviv, Israel; país pioneiro no uso e nos estudos sobre a cannabis medicinal e onde as regulamentações são menos restritivas, como demonstrado no (**Quadro 2**).

Quadro 2 – Síntese dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor/Ano/Local	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra/ Técnica de análise	Resultados
Naftali T e Konikoff FM, (2017) /Tel Aviv.	Observacional	Avaliar o efeito do consumo de cannabis na doença de Crohn por oito semanas.	21 adultos com doença de Crohn usaram cigarros de cannabis com 23% de THC ou placebo.	Melhora clínica dos sinais e sintomas da DC, bem como da ansiedade e tensão relacionada à doença no grupo cannabis.
Couch DG, et al., (2019) / Reino Unido	Experimental	Examinar o efeito do CDB e da palmitoiletanolamida (PEA) na permeabilidade do trato GI humano in vitro e ex vivo.	Células caco em laboratório. Homens entre 18 e 50 anos de idade. Foram medidas moléculas de açúcares na urina humana.	Ambos reduziram a permeabilidade no cólon humano inflamado.
Naftali T et al., (2019) / Tel Aviv,	Observacional	Avaliar os efeitos do uso licenciado de cannabis entre pacientes com DII.	127 adultos de ambos os sexos. Hemograma, albumina e proteína C reativa foram avaliados antes e um ano após a terapia com cannabis medicinal.	Houve ganho de peso, redução do uso de medicamentos, alívio de sintomas e satisfação pessoal.
Naftali T, et al., (2021) /Tel Aviv	Randomizado, prospectivo, duplo-cedo	Avaliar a eficácia do uso oral de óleo de cannabis rico em CBD para a indução da remissão da doença de Crohn.	56 pacientes adultos de ambos os sexos, com grupo placebo. Colonoscopia realizada antes e oito semanas depois do início do tratamento.	Houve melhora clínica e da qualidade de vida. Entretanto não houve melhora significativa de marcadores inflamatórios.
Appleton K et al., (2021) / Nova Zelândia	Observacional	Avaliar as atitudes, o uso e os efeitos em relação ao uso dos canabinoides medicinais por adultos com DII.	334 adultos responderam a questionários.	Houve melhora das dores/cólicas abdominais, náuseas/vômitos e da falta de apetite.

Fonte: Almeida DCF, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Evidências científicas, embora limitadas em ensaios clínicos com humanos, sugerem que a cannabis medicinal pode ter impacto positivo na DII. Os principais dados vêm de estudos com modelos animais,

mostrando alterações no SEC através da atuação de canabinoides em inflamação intestinal experimental (GRILL M, et al., 2018).

Os tipos mais comuns de DII são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). Há também a síndrome do intestino irritável, cuja exacerbação pode levar ao quadro de DII. Embora raramente fatal, estas podem interferir na qualidade de vida da criança ou do adulto, tendo como principais sintomas a dor abdominal, vômitos, diarreia, sangramento GI, perda de apetite e de peso, anemia, fadiga, intolerâncias alimentares, risco de câncer de cólon e problemas psicossociais coexistentes (COCETTA V, et al., 2021).

As DII são doenças crônicas imunomediadas do TGI. O tratamento farmacológico inclui corticosteroides, agentes imunossupressores e terapias biológicas com anticorpos; visando a controle bioquímico com redução da inflamação, eliminação dos sintomas, melhora da qualidade de vida e prevenção de complicações (PICARDO S, et al., 2019).

A DC pode envolver qualquer parte do TGI, mas cerca de 50% a 60% dos casos envolvem tanto o íleo distal como o cólon. Os segmentos de intestino inflamados podem ser separados por segmentos saudáveis, enquanto, na colite ulcerativa, o processo de doença é contínuo. Na DC, todas as camadas da mucosa são afetadas, já na CU, a doença é limitada à mucosa (MAHAN LK e ESCOTT-STUMP S, 2010).

No que se refere ao público-alvo dos estudos selecionados, todos foram desenvolvidos com adultos, embora as DIIs possam se manifestar desde a primeira infância, implicando o desenvolvimento pômbero-estatural da criança e o seu estado nutricional. Fica evidente a ausência de estudos com menores de idade, ainda que o uso de cannabis seja autorizado em alguns países para epilepsia de difícil controle e no manejo do transtorno do espectro autista (TEA) (FLEURY-TEIXEIRA P, et al., 2019).

Foi observado no estudo realizado na Nova Zelândia, em 2021 e no estudo realizado em Israel, em 2017, que a busca pela alternativa natural cannabis está relacionada à insatisfação do paciente quanto aos efeitos secundários significativos das medicações mais potentes para a remissão da doença, como os corticoides, bem como a falta de opções de novos tratamentos.

O estudo de Naftali T e Konikoff FM (2017), identificado no Quadro 2, trouxe os seguintes dados experimentais: ao final de oito semanas, foi observado que a remissão da DC se deu pelo índice de atividade da doença, alcançada por 45% do grupo cannabis e 10% do grupo placebo, do total de 21 adultos. Também houve redução para a pontuação de reposta clínica, 90% para o grupo cannabis e 10% para o grupo placebo. Essa melhora clínica relatada pelos participantes do estudo em uso da cannabis vem acompanhada de euforia, que pode estar relacionada ao efeito anti-inflamatório da planta ou à redução da tensão e ansiedade proporcionada pela sensação de bem-estar atribuída ao uso da cannabis.

Embora apresente dados promissores sobre a melhora clínica com uso da cannabis em DII, observa-se limitação nesse ensaio aleatório controlado em relação ao aprofundamento da mensuração da atividade inflamatória, o que levou à realização de outro estudo experimental, para avaliar resultados que incluíssem marcadores inflamatórios como calprotectina e proteína C reativa (PCR), bem como avaliação endoscópica antes e depois do tratamento com cannabis.

No estudo de Couch DG, et al. (2019), foi possível constatar que o CDB e a palmitoiletanolamida (PEA), um composto semelhante aos endocannabinoides e com atividade na redução de processo inflamatório, preveniram a permeabilidade intestinal induzida pela inflamação, em que voluntários saudáveis ingeriram aspirina com ou sem 600 mg de PEA ou CBD. Esse modelo pró-inflamatório induzido foi acompanhado e medido através da excreção de sondas de açúcar. Foram encontrados achados sugestivos de que, juntos, esses compostos apresentam potencial terapêutico para tratar DII. Nesse caso, embora seus receptores de membrana sejam diferentes, eles atuam em vias semelhantes, tendo, portanto, os mesmos efeitos.

De acordo com Cocetta V, et al. (2021), o epitélio GI forma uma interface no organismo humano entre o ambiente interno e externo. Ele se constitui numa barreira funcional de fluxo bidirecional pela qual são absorvidos água, eletrólitos e nutrientes, atuando de forma seletiva. Em condições normais, impede a passagem de toxinas e microrganismos patogênicos. Porém, uma ruptura nessa barreira pode desencadear

um processo inflamatório, tornando-a mais permeável, provocando uma desregulamentação da mucosa intestinal.

A barreira intestinal fica então comprometida no processo inflamatório, permitindo a transferência de material nocivo à circulação sistêmica, podendo desencadear uma DII. A cascata inflamatória gerada nesse processo leva à secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, resultando em danos nos tecidos previamente saudáveis (KAFIL TS, et al., 2018).

Estudos complementares induzidos por esse inicial têm sido estimulados para avançar a uma próxima fase, com mais aprofundamento sobre a quantidade exata de cada composto utilizado para os experimentos, administração adequada para evitar falhas na dosagem, além de maior quantitativo de participantes.

O estudo realizado em Israel por Naftali T, et al. (2019) evidenciou que as pessoas conseguiram licença do Ministério da Saúde para tratar especificamente a DII. O dimensionamento do estudo exigiu a necessidade de se detectar qualquer sinal de abuso ou uso, através dos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-V). A dose do tratamento ao longo do tempo foi aumentada por apenas 32% dos pacientes, sendo inicialmente de 28g/mês, chegando a 31g/mês. O modo de uso mais comum foi o fumo (56,7%), seguido do óleo (16,5%) e da inalação (12,6%), em que as pessoas com doença inflamatória utilizaram de uma a três estirpes com doses contendo THC e CBD.

Como resultado, verificou-se que a maioria das pessoas com doença inflamatória estavam satisfeitas com o tratamento, relatando melhora prolongada dos sintomas de dor abdominal e do número de evacuações diárias. Esse quadro foi apoiado pela redução significativa do índice de atividade da doença de Harvey-Bradshaw, baseado na clínica. As famílias das pessoas também referiram melhora do cotidiano das mesmas e redução da taxa de desemprego, que passou de 27% para 18% (NAFTALI T, et al., 2019).

Em outro estudo realizado em Israel por Naftali T, et al. (2021), um grupo de pessoas adultas de ambos os sexos recebeu óleo composto de cannabis indica contendo CBD e THC, e o grupo controle recebeu óleo de azeite e clorofila, para que houvesse semelhança de textura, cor e cheiro entre os óleos consumidos na pesquisa. Após oito semanas, a melhora de sono, dor, inchaço abdominal, apetite e bem-estar geral foi significativamente mais pronunciada no grupo que usou cannabis, enquanto, se ocorreu no grupo placebo, foi relatado após esse período. Entretanto, não foi registrada melhora nos marcadores inflamatórios nem em achados endoscópicos realizados antes e depois do ensaio, medidos através de exames de sangue e fezes. Isso pode estar relacionado ao curto espaço de tempo do tratamento.

Segundo Swaminath A, et al. (2019), estudos de prevalência em Estados Unidos, Reino Unido, Israel, Canadá e Espanha sugerem que 10% a 12% dos pacientes com DII são usuários ativos de cannabis, com objetivos comumente expressos de atenuar a dor abdominal, melhorar o apetite e limitar a diarreia. Os relatos são de benefícios sintomáticos e melhora da qualidade de vida, principalmente em pacientes que apresentam resposta fraca ou incompleta à terapia padrão.

Sobre o estudo realizado na Nova Zelândia por Appleton K, et al. (2021) com 334 adultos, a maioria dos participantes eram mulheres (71%), sendo 61% com DC e 34% com CU. Foi aplicado um questionário *on-line* em fevereiro de 2020, com diversas perguntas sobre o uso da cannabis e melhoras de sintomas GI e outras adversidades crônicas.

Apenas alguns compostos à base de cannabis são liberados e prescritos nesse país. As restrições existem em virtude de poucas evidências com ensaios clínicos randomizados com humanos. Entretanto, em virtude do grande interesse por essa alternativa medicinal, surgiu a necessidade desse levantamento, em que foi possível observar um elevado consumo ilegal para diversos fins (APPLETON K, et al., 2021).

Como resultado geral do referido estudo, destaca-se que 96% dos participantes relataram melhora de dores abdominais, 80% relataram melhora na perda de apetite e 79% do quadro de náuseas e vômitos. A pesquisa revelou ainda que tais benefícios trouxeram mais qualidade de vida às pessoas, bem como mais facilidade em lidar com a DII. Ao fim, a cannabis foi considerada eficaz ou moderadamente eficaz para “alívio” por 96% dos participantes.

Complementando esses estudos, Cohen LB e Neuman MG (2020) relataram em seus trabalhos a atuação dos canabinoides em patologias do pâncreas e do fígado em variados sintomas GI's relacionados a condições de quimioterapia no tratamento de câncer e no tratamento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Sida), tais como: náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso. Isso demonstra um leque abrangente de uso da cannabis na medicina para além da DII.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora se observem na descrição dos estudos melhoras significativas nos sinais e sintomas quanto aos aspectos clínicos da doença, as diferentes concentrações de princípios ativos, de dosagens, modo de consumo e efeitos secundários são um fator que dificulta comparações entre estudos, já que diferentes modos de consumo resultam numa farmacocinética diferente. Portanto, são necessários mais estudos controlados e ampliados a fim de explorar combinações e dosagens com o intuito de avançar na identificação, segurança e eficácia da cannabis medicinal na DII humana para populações maiores e outras populações, como a pediátrica, em que os experimentos são limitados e restritos para essa finalidade.

REFERÊNCIAS

1. APPLETON K, et al. Attitudes towards and Use of Cannabis in New Zealand Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Exploratory Study. *New Zealand Med. J*, 2021; 134(1530): 38–47.
2. ARAN, A, et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems: A Retrospective Feasibility Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2019; 49(3): 1284–1288.
3. ARAN A e CAYAM-RAND D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 2020; 11(1): 1–10.
4. BOIRIVANT M e COSSU A. Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 2012; 18 (1): 1–15.
5. CHERKASOVA V, et al. Cannabinoids and endocannabinoid system changes in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Cancers*, 2021; 13(17): 1-38.
6. COCETTA V, et al. Cannabidiol Isolated from Cannabis sativa L. Protects Intestinal Barrier From In Vitro Inflammation and Oxidative Stress. *Frontiers in Pharmacology*, 2021; 12(28): 1-14.
7. COHEN LB e NEUMAN MG. Cannabis and the gastrointestinal tract. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2020; 23 (1): 304–313.
8. COUCH DG, et al. Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-Induced Hyperpermeability of the Human Gut in Vitro and in Vivo-A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Controlled Trial. *Inflammatory Bowel Dis*, 2019; 25 (6): 1006–1018.
9. FLEURY-TEIXEIRA P, et al. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Frontiers in Neurology.*, 2019; 10: 1-9.
10. GRILL M, et al. Medical Cannabis and Cannabinoids: An Option for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Cancer of the Colon? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2018; 1(1): 28–35.
11. KAFIL TS, et al. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2018; 11 (11): 1-31.
12. LEINWAND KL, et al. Manipulation of the Endocannabinoid System in Colitis: A Comprehensive Review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2017; 23(2):192–199.
13. LIMA PA, et al. Involvement of the cannabinoid system in chronic inflammatory intestinal diseases: opportunities for new therapies. *Intestinal Research*, 2022; 20(4): 392–417.
14. MAHAN LK e ESCOTT-STUMP S. *Krause, Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*, 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2020; 689.
15. MÁRQUEZ L, et al. Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica*, 2008; 131(13): 513–517.
16. MENDES KDS, et al. Uso de Gerenciador de Referências Bibliográficas na Seleção dos Estudos Primários em Revisão Integrativa. *Texto e Contexto Enfermagem*. Universidade Federal de Santa Catarina, 2019; 28: 1-13.
17. NAFTALI T e KONIKOFF FM. Cannabis in Inflammatory Bowel Diseases: From Anecdotal Use to Medicalization? *Isr Med Assoc J*, 2017; 19 (2): 95–97.

18. NAFTALI T, et al. Medical Cannabis for Inflammatory Bowel Disease: Real-Life Experience of Mode of Consumption and Assessment of Side-Effects. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2019; 31(11): 1376–1381.
19. NAFTALI T, et al. Oral CBD-Rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*, 2021; 15 (11): 1799–1806.
20. PANDEY S, et al. Endocannabinoid system in irritable bowel syndrome and cannabis as a therapy. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019; 48: 1-5.
21. PERISETTI A, et al. Role of cannabis in inflammatory bowel diseases. *Annals of Gastroenterology*, 2020; 33 (2): 134–144.
22. PICARDO S, et al. Insights into the role of cannabis in the management of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd., 2019.
23. PORTER CK, et al. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*, 2012; 12 (55): 1-10.
24. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neurologia e Departamento Científico de Medicina da Dor e Cuidados Paliativos. Indicações para uso da *Cannabis* em pacientes pediátricos: uma revisão baseada em evidências, 2019; 3: 1-10.
25. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 2010; 8: 102 - 106.
26. SWAMINATH, A, et al. The Role of Cannabis in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical, Scientific, and Regulatory Information. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2019; 25, (3): 427–435.
27. VELEZ-SANTIAGO A, et al. A Survey of Cannabis Use among Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023; 20 (6): 1-11.