



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - DCFAR

**INFLUÊNCIA DA *CANNABIS SATIVA* L. NOS PRINCIPAIS  
MARCADORES BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

ANDRÉ LUIZ MEDEIROS DE OLIVEIRA

RECIFE

2023

ANDRÉ LUIZ MEDEIROS DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DA *CANNABIS SATIVA* L. NOS PRINCIPAIS  
MARCADORES BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO  
apresentado à Disciplina TCC 2 como parte  
dos requisitos para conclusão da Disciplina  
TCC 2 do Curso de Graduação em  
Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de Pernambuco.  
Orientador: Prof. Dr. Fernando José  
Malagueño de Santana.

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada  
pelo autor, através do programa de geração  
automática do SIB/UFPE

Oliveira, André Luiz Medeiros de.

Influência da *Cannabis sativa* L. nos principais marcadores  
bioquímicos e hematológicos: uma revisão integrativa / André  
Luiz Medeiros de Oliveira. -Recife, 2023.

54 : il., tab.

Orientador(a): Fernando José Malagueño de Santana  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da  
Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Cannabis. 2. Hemograma completo. 3. Marcadores  
bioquímicos. 4. Marcadores séricos. I. Santana, Fernando José  
Malagueño de . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovado em: 05/05/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** FERNANDO JOSE MALAGUENO DE SANTANA  
Data: 09/05/2023 13:56:40-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Fernando José Malagueño de Santana  
(Presidente e Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA  
Data: 08/05/2023 07:59:30-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana  
(Examinadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** PAMINA RAFAELA SILVA  
Data: 08/05/2023 18:55:40-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Pámina Rafaela Silva  
(Examinadora) Universidade  
Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** BEATRIZ DE FATIMA MAIA DE SANTANA  
Data: 09/05/2023 11:11:45-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Farmacêutica / Mestranda: Beatriz de Fátima Maia de  
Santana(Suplente)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de dedicar este momento para agradecer a Deus, que me deu força e sabedoria durante toda a minha jornada acadêmica. Agradeço ao Criador por ter me dado saúde, discernimento e paciência para concluir este trabalho e alcançar mais esta etapa da minha vida. Sem Sua bênção, nada seria possível.

Agradeço também a minha família, em especial aos meus filhos e minha esposa, que sempre me apoiaram e incentivaram em todas as etapas dessa nova jornada. A presença de vocês em minha vida é fundamental e a cada dia eu sou mais grato por tê-los ao meu lado. Obrigado por terem compreendido minhas ausências e terem me dado todo o suporte necessário.

Agradeço ainda ao meu pai “in memoriam”, minha mãe e irmãos, que sempre acreditaram em mim e me deram o suporte emocional necessário para enfrentar as dificuldades. Sem o amor e a paciência de vocês, não seria possível chegar até aqui.

Gostaria de agradecer a todos os professores que me auxiliaram nessa jornada, em especial ao meu orientador, que confiou em mim e me direcionou durante todo o processo, dando-me a oportunidade de aprender e evoluir. Suas sugestões foram fundamentais para que eu pudesse aprimorar meu trabalho e desenvolver minhas habilidades acadêmicas.

Por fim, agradeço aos amigos que fiz durante a faculdade, em especial aqueles que dividiram comigo momentos de estudo, reflexão e descontração. Sem a companhia de vocês, certamente teria sido uma jornada mais difícil. Obrigado por fazerem parte desta trajetória.

Gratidão!

## RESUMO

O crescente uso medicinal de produtos à base de *Cannabis sativa* L. em todo mundo para o tratamento de diferentes doenças, e os inúmeros problemas de saúde e segurança pública associados ao seu uso recreacional, têm levado a novos estudos e debates em todo o mundo, incluindo aqueles que pretendem elucidar o seu efeito nos diferentes sistemas do corpo humano. O presente estudo visa investigar, a partir de dados descritos na literatura, os efeitos do uso da *Cannabis* nos principais parâmetros dos marcadores séricos e no hemograma completo, usados na avaliação clínica. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, por meio de uma busca eletrônica, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), "Science Direct", "PubMed" e "Scopus", no período de 2013 a 2023. A pergunta norteadora do estudo foi "Como o uso de *Cannabis sativa* L. altera os valores de marcadores bioquímicos e hematológicos?" Foram considerados estudos em português e inglês, utilizando o operador booleano "AND" associando os descritores "*Cannabis* AND blood count", "*Cannabis* AND biomarkers" e "*Cannabis* AND hematology". Dos 2988 artigos obtidos, 12 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após análise minuciosa dos dados, foi observado que a *Cannabis sativa* L. alterou importantes marcadores biológicos em animais, como redução de leucócitos e do ácido láctico, e em humanos, como o aumento de neutrófilos e monócitos, além da redução de plaquetas e hormônio estimulante da tireoide. Esses achados, associados às características e limitações dos estudos analisados nessa revisão integrativa, evidenciam a necessidade de novos estudos clínicos para elucidar os efeitos adversos e benefícios no uso de *Cannabis* a longo prazo.

**Palavras chaves:** *Cannabis*; Hemograma completo; Marcadores bioquímicos; Marcadores séricos.

## ABSTRACT

The increasing medicinal use of *Cannabis sativa* L. products worldwide for the treatment of different diseases, and the various public health and safety problems associated with its recreational use, have led to new studies and debates worldwide, including those aimed at elucidating its effects on different systems of the human body. The present study aims to investigate, based on data described in the literature, the effects of *Cannabis* use on the main parameters of serum markers and blood cell count used in clinical evaluation. An integrative review of the scientific literature was conducted, through an electronic search, on the databases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct, PubMed, and Scopus, from 2013 to 2023. The guiding question of the study was "How does the use of *Cannabis sativa* L. change the values of biochemical and hematological markers?" Studies in Portuguese and English were considered, using the boolean operator "AND" associating the descriptors "*Cannabis* AND blood count", "*Cannabis* AND biomarkers", and "*Cannabis* AND hematology". Of the 2,988 articles obtained, 12 were selected according to the inclusion and exclusion criteria. After a thorough analysis of the data, it was observed that *Cannabis sativa* L. altered important biological markers in animals, such as the reduction of leukocytes and lactic acid, and in humans, such as the increase in neutrophils and monocytes, as well as the reduction of platelets and thyroid-stimulating hormone. These findings, associated with the characteristics and limitations of the studies analyzed in this integrative review, highlight the need for new clinical studies to elucidate the adverse effects and benefits of long-term *Cannabis* use.

Keywords: Blood cell count; *Cannabis*; Biochemical markers; Serum markers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Espécies de <i>Cannabis</i> pertencentes à família Canabinaceae .....   | 12 |
| Figura 2 - Estrutura química do canabidiol e tetrahidrocanabinol .....   | 13 |
| Figura 3 - Fluxograma representativo dos resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações em base de dados eletrônicas ..... | 30 |
| Figura 4 - Gráfico representativo das principais alterações hematológicas e bioquímicas em animais .....   | 35 |
| Figura 5 – Gráfico representativo das elevações nos principais marcadores hematológicos e bioquímicos nos estudos em humanos .....                 | 38 |
| Figura 6 - Gráfico com parâmetros bioquímicos e hematológicos que sofreram redução .....   | 38 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Canabinoides derivados da <i>Cannabis</i> e produtos sintéticos disponíveis para uso medicinal .....                                    | 19 |
| Tabela 2 - Relação dos medicamentos à base de <i>Cannabis</i> .....  | 21 |
| Tabela 3 – Quantitativo de artigos selecionados e analisados .....   | 31 |
| Tabela 4 - Principais características dos artigos selecionados para a revisão integrativa que correspondiam a todos os critérios de inclusão ..... | 32 |
| Tabela 5 -.Resultado das análises de sangue dos pacientes estudados. ....  | 41 |

## LISTA DE QUADRO

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos científicos para a revisão integrativa. .... | 29 |
|---|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS

CBD – Canabidiol

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

MCH / HCM – Hemoglobina corpuscular média

MCV / VCM – Volume corpuscular médio das plaquetas

MONO% - Porcentagem de Monócitos

MPV / VPM – Volume plaquetário médio

NEU – Número de neutrófilos

LYM% - Porcentagem de linfócitos

OMS – Organização Mundial da Saúde

PVHIV – Pessoas vivendo com HIV

SHC - Síndrome de hiperemese canabinoide

RI – Revisão Integrativa

RL – Revisão de Literatura

RDW – Amplitude de distribuição das hemácias

TEA – Transtorno do espectro autista

THC – Tetrahydrocannabinol

TUC – Transtorno de uso da *Cannabis*

$\Delta^9$ -THC – Delta 9 tetrahydrocannabinol

WBC - Número de leucócitos

WPM – Largura de distribuição de plaquetas

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>  | 12 |
| <b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>                               | 15 |
| 2.1 Revisão da Literatura                                   | 15 |
| 2.2 <i>Cannabis sativa</i> L.: uso terapêutico e recreativo | 18 |
| 2.3 Marcadores Bioquímicos                                  | 22 |
| 2.4 Marcadores Hematológicos                                | 23 |
| <b>3. OBJETIVOS</b>   | 27 |
| 3.1 Objetivo Geral  | 27 |
| 3.2 Objetivos Específico                                    | 27 |
| <b>4. METODOLOGIA</b>                                       | 28 |
| 4.1 Pergunta Norteadora                                     | 28 |
| 4.2 Material de Estudo                                      | 28 |
| 4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão                        | 29 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                            | 30 |
| 5.1 Seleção Bibliográfica e Análise de dados                | 30 |
| 5.2 Análise dos estudos em animais                          | 35 |
| 5.3 Análise dos estudos em humanos                          | 37 |
| <b>6. CONCLUSÃO</b>   | 48 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>  | 49 |

## 1. INTRODUÇÃO

Pertencente a um arbusto da família *Canabinaceae*, do gênero *Cannabis* e da espécie *Cannabis sativa* (Linnaeus, 1753), este vegetal é conhecido pelo nome “cânhamo da Índia” ou maconha, que cresce em várias partes do mundo, principalmente em regiões tropicais. O primeiro relato medicinal atribuído a planta *Cannabis* foi dos chineses há 2000 anos atrás (HONÓRIO *et al.*, 2006).

O gênero *Cannabis* possui diversas espécies, tendo 3 espécies como as principais: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* (MACEDO, 2010), conforme ilustradas na Figura 1. Dentre essas três espécies mais populares, a *Cannabis sativa* L. é a mais cultivada em todo o mundo, possuindo maior quantidade de componentes psicoativos (PETRY, 2015).

Figura 1 - Espécies de *Cannabis* pertencentes à família *Canabinaceae*

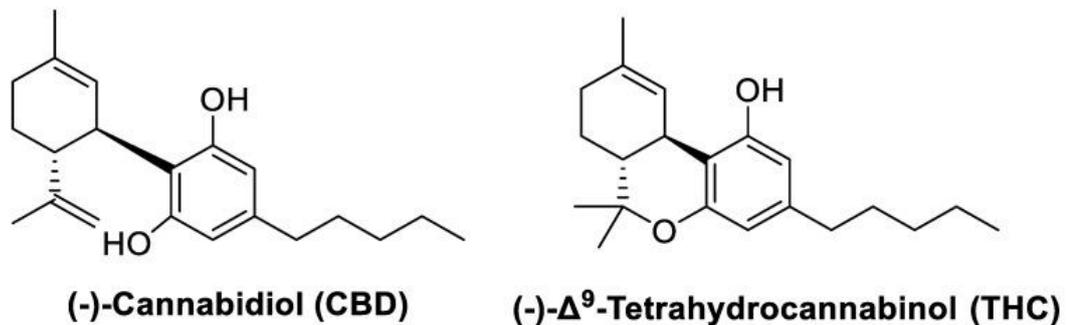


Fonte: Disponível em <https://www.eirhealth.com/pt/o-que-e-o-cbd>.

*Cannabis sativa* L. é uma espécie que apresenta grande potencial terapêutico, além das suas propriedades psicotrópicas. Esta planta vem sendo utilizada, há séculos, pela humanidade para diversos fins, como por exemplo, em práticas religiosas, uso recreacional, como alimento e medicamento (HONÓRIO *et al.*, 2006; EL SOHLY *et al.*, 2017). O uso medicamentoso é de grande interesse terapêutico sendo uma opção farmacológica cada vez mais aceita e prescrita na clínica médica para o tratamento, ou melhoria de qualidade de vida, de pacientes com diferentes patologias, como por exemplo, para o tratamento do glaucoma,

depressão, esclerose múltipla, mal de Alzheimer e tratamento da dor crônica em pacientes não responsivos a medicamentos convencionais (EL SOHLY *et al.*, 2017). Os efeitos farmacológicos da *Cannabis* mais desejados na clínica médica atual estão associados a dois dos seus componentes canabinoides: canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol (THC) (PAULA, 2019). Na Figura 2 observamos a estrutura química desses compostos. Vários estudos afirmam que o CBD tem ação anticonvulsivante, ansiolítica, antipsicótica, imunomodulatória, antioxidante, indutora de sono, analgésica e relaxante. Por sua vez, o THC, é capaz de atenuar estes efeitos, reduzindo os sintomas psicóticos, ansiolíticos e cardiovasculares (FILEV, 2020).

Figura 2 - Estrutura química do canabidiol e tetraidrocanabinol



Fonte: CASTILLO-ARELLANO *et al.*, 2023.

Contudo, questões legais, econômicas e socioculturais associadas ao (i) risco de induzir uso recreacional nesses pacientes, (ii) uso medicamentoso sem prescrição médica por outros pacientes e (iii) maior facilidade de acesso da população em geral, elevam os riscos de efeitos colaterais e freiam o seu emprego farmacoterapêutico (RIBEIRO, 2014). O uso recorrente da *Cannabis* tem sido associado a diversos efeitos colaterais de curto e longo prazo, incluindo distúrbios respiratórios e cardiovasculares, alterações cognitivas, psicose, esquizofrenia e transtornos do humor (COHEN *et al.*, 2019).

Exames laboratoriais são um conjunto de medições de marcadores de função fisiológica com o propósito de identificar e diagnosticar determinada patologia; assim eles visam destacar, confirmar, estabelecer e suplementar o

diagnóstico clínico; diversas patologias podem ser prevenidas com a realização deles (RAMOS, OLIVEIRA e SOUZA, 2020).

Medições que extrapolam os parâmetros de normalidade podem estar associados a patologia congênita ou adquirida. Esta última pode ser, por exemplo, resultante da exposição a substâncias químicas e sua interação com os diferentes sistemas fisiológicos. Dentre os problemas de saúde associados a administração de agentes externos podemos citar: alterações nas células sanguíneas; nos níveis de glicose no sangue; nos níveis de colesterol e triglicerídeos bem como, danos hepáticos e em outros órgãos (SOUZAI et al.; 2020)

Exames laboratoriais permitem que os profissionais de saúde adotem tratamento personalizado que atenda às necessidades individuais de cada paciente. Dentre os exames laboratoriais mais frequentemente solicitados destaca-se o hemograma (CAVALCANTE *et al.*, 2021). Outros geralmente requisitados na prática clínica são os marcadores bioquímicos: cardíacos, renais, hepáticos e inflamatórios. A bioquímica clínica abrange vários tipos de exames, tais como: análise de marcadores tumorais, proteínas, aminoácidos, enzimas, eletrólitos, minerais, lipídios, hormônios, líquidos orgânicos, substâncias do sistema hepatobiliar e outros analitos, que podem ser realizados de forma quantitativa e/ou qualitativa (WALLACH, 2022).

O objetivo deste trabalho foi investigar como a *Cannabis* afeta as medições dos parâmetros hematológicos e bioquímicos mais frequentemente solicitadas na clínica médica, com o propósito de garantir a saúde e a segurança dos usuários de *Cannabis*. Além disso, buscou-se proporcionar uma avaliação mais precisa e personalizada dos efeitos da substância no organismo.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura (RL) pode ser compreendida como a compilação de ideias de diversos autores a cerca de um determinado tema (BRIZOLA; FANTIN, 2017). A RL requer a elaboração de uma síntese pautada em diferentes tópicos, capazes de criar uma ampla compreensão sobre o tema escolhido. É o primeiro passo para a construção do conhecimento científico, pois é através desse processo que novas teorias surgem, bem como são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas num assunto específico (BOTELHO *et al.*, 2011).

Didaticamente, costuma-se dividir o RL em sistematizadas (integrativa e sistemática) e não sistematizadas (narrativa) (BERNARDO *et al.*, 2011).

A Revisão Narrativa (RN) é uma forma não sistematizada de revisar a literatura. É importante para buscar atualizações a respeito de um determinado assunto, dando ao revisor suporte teórico em curto período (CASARIN *et al.*, 2020). Os artigos de RN são publicações que descrevem e debatem o estado atual do conhecimento sobre um tema específico a partir de uma perspectiva teórica e contextual. No entanto, esses tipos de artigos de revisão geralmente não detalham as bases de dados pesquisadas, as metodologias utilizadas na revisão ou os critérios de inclusão dos estudos recuperados durante a busca nas bases de dados (BERNARDO *et al.*, 2004).

A Revisão Sistemática (RS), por sua vez, é uma síntese rigorosa de todas as pesquisas relacionadas a uma questão específica, com foco principal em estudos experimentais, como ensaios clínicos randomizados. O método de RS difere de outros métodos de revisão, pois busca mitigar possíveis vieses em cada uma das etapas, seguindo um rigoroso método de busca e seleção de pesquisas; avaliação de relevância e validade dos estudos encontrados; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos de pesquisa (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

Algumas etapas podem ser facilitadas se o pesquisador seguir caminhos que lhe auxiliam na sistematização da RL, tais como: (a) estabelecer o escopo do problema a ser pesquisado, (b) auxiliar na identificação de novas possibilidades de investigação para o problema em questão, (c) prevenir a adoção de abordagens

inúteis, ou seja, através da revisão da literatura, o pesquisador pode descobrir caminhos ainda não explorados, (d) identificar trabalhos anteriores que já foram realizados e, assim, evitar a repetição de abordagens já exploradas e (e) assegurar que o pesquisador não esteja simplesmente repetindo informações que já foram exploradas, tornando a sua pesquisa irrelevante (BRIZOLA; FANTIN, 2017).

Este trabalho baseia-se em uma Revisão Integrativa (RI), que é uma abordagem metodológica ampla que permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Ela combina dados da literatura teórica e empírica e tem uma ampla gama de propósitos, como definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (WHITTEMORE; KNAFL K, 2005).

Algumas etapas metodológicas devem ser seguidas para a elaboração de uma RI: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura; (3) coleta de dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; (6) apresentação da revisão integrativa (GALVÃO; SAWADA; TREVISAN, 2004).

#### Etapa 1: Elaboração da pergunta norteadora ou questão de pesquisa

Sendo considerada a parte mais importante da revisão, esta etapa determina quais estudos deverão ser incluídos, os meios adotados para a identificação e as informações coletadas de cada estudo selecionado. Além disso, essa etapa inclui a especificação dos participantes, as intervenções a serem avaliadas e os resultados a serem medidos (GALVÃO; SAWADA; TREVISAN, 2004). Ao utilizar palavras-chave ou descritores permite definir uma hipótese bem clara e delimitada, dando início a pesquisa nas bases de dados estabelecidas (BROOME, 2000).

#### Etapa 2: Busca ou amostragem na literatura

A busca em base de dados está intimamente ligada à etapa anterior e deve ser abrangente e variada. Isso inclui a pesquisa em bases eletrônicas, a busca manual em periódicos, a revisão das referências citadas nos estudos selecionados,

a comunicação com pesquisadores e a utilização de material não publicado (GALVÃO; SAWADA; TREVISAN, 2004). A definição precisa dos termos de busca, que podem ser expressos de maneiras diferentes nas diversas bases de dados, é fundamental, pois ao buscar esses estudos primários, deve-se considerar sinônimos, antônimos, diferentes grafias, expressões similares, termos truncados, similares e proximais ao termo principal, além do idioma do termo de busca (BRIZOLA; FANTIN, 2017).

### Etapa 3: Coleta de dados

Esta etapa permite a definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados. Descreve a abordagem metodológica de cada estudo (variáveis, amostra, medidas e análise dos dados e achados, que permitam a comparação entre os estudos selecionados (ROTHER, 2007). Todos os dados relevantes devem ser extraídos, minimizando a possibilidade de erros na transcrição, assegurando a precisão na verificação das informações e servindo como registro (BROOME, 2000). É necessário que os dados contenham informações como a definição dos participantes, a metodologia utilizada, o tamanho da amostra, a mensuração das variáveis, o método de análise e os conceitos teóricos empregados (URSI, 2005).

### Etapa 4: Análise crítica dos estudos incluídos

Após a coleta de dados, é comum que o pesquisador realize uma avaliação crítica da qualidade dos dados individuais. Cada conjunto de dados é cuidadosamente examinado para determinar se há a presença de fatores irrelevantes para o problema em questão, bem como se as variáveis definidas previamente foram adequadamente consideradas. Esse processo é fundamental para garantir que os dados estão, de fato, relacionados com o objeto de interesse do estudo, e assim, poderão contribuir de forma significativa para o resultado da pesquisa (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

### Etapa 5: Discussão dos resultados

É neste estágio que dados isolados serão articulados em um grupo unitário e consistente respondendo ao problema delimitado ou à questão orientadora do estudo (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998). Nesta fase, por meio da análise e síntese dos resultados, são comparados os dados encontrados na pesquisa dos artigos com o referencial teórico. Isso permite não só identificar possíveis lacunas no conhecimento, mas também estabelecer prioridades para pesquisas futuras (URSI, 2005).

#### Etapa 6: Apresentação da revisão integrativa

A exposição da revisão deve ser precisa e abrangente, de modo a permitir que o leitor avalie os resultados de forma crítica. É importante que contenha informações relevantes e detalhadas, fundamentadas em metodologias contextualizadas e sem omitir qualquer evidência pertinente (URSI, 2005). Nesta etapa, o objetivo é elaborar um documento que descreva a revisão realizada e apresente uma visão geral da própria pesquisa. Transmitir as notas, impressões e reflexões relacionadas à pesquisa é uma tarefa de extrema importância, pois contribui significativamente para o avanço do conhecimento existente sobre o tema abordado (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

#### 2.2 *Cannabis sativa* L.: uso terapêutico e recreativo

Foi no século XIX, na Europa Napoleônica, que o uso medicinal da *Cannabis* se expandiu, principalmente no tratamento da ansiedade, histeria e compulsividade, bem como sedativo e calmante (MATOS *et al.*, 2017).

Em 1839, o médico inglês William O'Shaughnessy publicou o primeiro artigo científico sobre o uso medicinal da *Cannabis*. Nele, O'Shaughnessy descreveu que altas doses poderiam ser utilizadas no tratamento de desordens espásticas e convulsivas, hidrofobia, cólera e na síndrome de abstinência de certas drogas (ZUARDI, 2006).

Nos anos 60, o grupo liderado pelo Professor Raphael Mechoulam determinou a estrutura química dos principais componentes das plantas do gênero *Cannabis*. Entre eles, destacam-se o  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), responsável

pelos efeitos psicoativos da planta, e o CBD, canabinoide não psicoativo que tem sido amplamente investigado. Hoje, já são conhecidos mais de 80 canabinoides (ZUARDI; CRIPPA; HALLAK, 2010).

Em vários países, como Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia, Inglaterra, Portugal, África do Sul, Estados Unidos é possível encontrar medicamentos à base de canabinoides e de outros compostos da *Cannabis* disponíveis para fins medicinais (CARVALHO *et al.*, 2017), conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Canabinoides derivados da *Cannabis* e produtos sintéticos disponíveis para uso medicinal.

| Canabinoides                    | Nome comercial | Vias de administração  | Indicação terapêutica                             | País em que se encontra disponível           |
|---------------------------------|----------------|------------------------|---|--|
| <b>22%: &lt;1% (THC: CBD)</b>   | Bedrocan®      | Vaporização, óleo, chá | Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma              | Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia |
| <b>13,5%: &lt;1% (THC: CBD)</b> | Bedrobinol®    | Vaporização, óleo, chá | Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma              | Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia |
| <b>14%: &lt;1% (THC: CBD)</b>   | Bedica®        | Vaporização, óleo, chá | Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma              | Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia |
| <b>6,5%: 8% (THC: CBD)</b>      | Bediol®        | Vaporização, óleo, chá | Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia | Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia |
| <b>0,4%: 9% (THC: CBD)</b>      | Bedrolite®     | Vaporização, óleo, chá | Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia | Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia |

|   |           |                   |   |  |
|---|-----------|-------------------|---|--|
| <b>Diferentes % e proporções de THC e CBD</b> | Cannimed® | Vaporização, óleo | Dores inflamatórias   | Canadá   |
| <b>2,7 mg de THC e 2,5 mg (por µl)</b>        | Sativex®  | Oromucosa (spray) | Dores neuropáticas e inflamatórias                          | Reino Unido  |
| <b>Dronabinol (2,5 – 10 mg/cps)</b>           | Marinol®  | Oral (cápsulas)   | Náuseas, vômitos, anorexia relacionada à AIDS               | EUA, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, África do Sul |
| <b>Nabilona (1mg/cps)</b>                     | Cesamet®  | Oral (cápsulas)   | Náuseas, vômitos  | EUA, Canadá, Alemanha, Austrália, Reino Unido          |
| <b>0%: 98% (THC: CBD)</b>                     | Epilodex® | Solução oral      | Epilepsias raras (ex. Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet) | Estudos Clínicos multicêntricos em fase III *          |

Legenda: (THC : CBD) indicam as respectivas proporções de  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol e canabidiol, em porcentagem, que está presente nas diferentes formulações. (\*)

Fonte: CARVALHO *et al.*, 2017.

No Brasil, a norma jurídica categoriza a *Cannabis* como uma planta que contém substâncias entorpecentes proibidas, restringindo a fabricação, detenção, aquisição, comercialização, transporte, consumo e outras atividades relacionadas (BRASÍLIA DF, 2006).

A ANVISA optou por remover o canabidiol, um dos compostos presentes na maconha, da relação de substâncias proibidas em território nacional. A Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, em seu artigo 2º (parágrafo único) permite o cultivo da *C. sativa* L. com objetivos medicinais (BRASÍLIA DF, 2019).

Em 2019, a ANVISA já havia aprovado 23 produtos destinados à finalidade medicinal de uso humano, contendo como ativos, exclusivamente, derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, concedendo autorização sanitária para a fabricação e a importação, bem como para estabelecer requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e a fabricação, com base

na RDC nº 327/2019, sendo 9 à base de extratos de *C. sativa* L. e 14 de canabidiol, conforme Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Relação dos medicamentos à base de *Cannabis* aprovados pela Anvisa com seus respectivos laboratórios e concentrações.

| <b>Medicamento</b>                   | <b>Laboratório</b>   | <b>Concentração</b>            |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Canabidiol                           | Ease Labs            | 100 mg/mL                      |
| Canabidiol                           | Prati-Donaduzzi      | 20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL |
| Canabidiol                           | NuNature             | 17,18 mg/mL                    |
| Canabidiol                           | Farmanguinhos        | 200 mg/mL                      |
| Canabidiol                           | Verdemed             | 23,75 mg/mL e 50 mg/mL         |
| Canabidiol                           | Belcher              | 150 mg/mL                      |
| Canabidiol                           | Aura Pharma          | 50 mg/mL                       |
| Canabidiol                           | Greencare            | 23,75 mg/mL                    |
| Canabidiol                           | Active Pharmaceutica | 20 mg/mL                       |
| Canabidiol                           | Promediol            | 200 mg/mL                      |
| Canabidiol                           | Collect              | 20 mg/mL                       |
| Canabidiol                           | Mantecorp Farmasa    | 23,75 mg/mL                    |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Promediol            | 200 mg/mL                      |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Zion Medpharma       | 200 mg/mL                      |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Cann 10 Pharma       | 200 mg/mL                      |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Greencare            | 79,14 mg/mL                    |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Ease Labs            | 79,14 mg/mL                    |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Greencare            | 160,32 mg/mL                   |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Mantecorp Farmasa    | 79,14 mg/mL e 160,32 mg/mL     |
| Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. | Cannabr              | 10 mg/mL                       |

Fonte: Elaborado pelo autor (2023) com base na RDC nº 327/2019 da Anvisa.

Com a aprovação pela Anvisa, o uso de medicamentos à base de *Cannabis* possibilita um avanço no tratamento de doenças crônicas, permitindo que os pacientes possam encontrar alívio nos seus efeitos medicinais (ANVISA, RDC 327/2019).

As percepções sociais e legais sobre o uso recreacional de *Cannabis* têm mudado nos últimos anos. Em 2017, no Canadá, cerca de 43% dos indivíduos com idades entre 16 e 24 anos, e 18% dos que tinham mais de 25 anos, usavam essa planta para fins recreacionais (LOWE *et al.*, 2019). Em outubro de 2018, a utilização de forma recreativa foi legalizada em todo o Canadá, onde há uma crescente tendência de legalização (LOWE *et al.*, 2019).

As pesquisas nessa área têm analisado os efeitos da *Cannabis* tanto nos substratos neurais via receptores canabinoides, quanto nos mecanismos de

aprendizagem comuns a todos os comportamentos de busca por recompensa (PANLILIO; JUSTINOVA, 2018). Cerca de 10% das pessoas que já a experimentaram preenchem os critérios para o desenvolvimento de uma dependência crônica, acreditando-se que 50% a 60% dos transtornos de uso da *Cannabis* (TUCs) estejam relacionadas a um efeito genético de predisposição à farmacodependência (AGRAWAL *et al.*, 2018).

## 2.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS

O perfil bioquímico consiste em um conjunto de medições que avaliam as funções dos órgãos, a presença de enzimas em reações e o nível de eletrólitos que desempenham um papel importante nas principais funções vitais (NICULESCU, 2017). A composição bioquímica do plasma sanguíneo, por exemplo, é um reflexo preciso da situação metabólica dos tecidos animais. Por meio dessa análise, é possível avaliar lesões nos tecidos, disfunção dos órgãos, além de desequilíbrios metabólicos específicos ou de origem nutricional (DIAZ; FELIX e SCHEFFER, 2003). Existem vários tipos de marcadores bioquímicos, incluindo enzimas, hormônios, proteínas, anticorpos e metabolitos, sendo cada um desses marcadores específicos para um processo biológico ou doença em particular (BARCELOS e AQUINO, 2018).

De acordo com BARCELOS e AQUINO, 2018, dentre os principais marcadores bioquímicos utilizados na prática clínica, destacam-se:

- 1) Glicemia: é a medida da quantidade de glicose presente no sangue. Valores elevados podem indicar diabetes mellitus.
- 2) Ureia e creatinina: são marcadores da função renal. Níveis elevados podem indicar disfunção renal.
- 3) TGO e TGP: são enzimas presentes no fígado. Níveis elevados podem indicar doenças hepáticas.
- 4) Colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL): são marcadores do risco de doenças cardiovasculares, como infarto e derrame.
- 5) Ácido úrico: é um produto do metabolismo das purinas. Níveis elevados podem indicar gota ou problemas renais.

- 6) Hemoglobina e hematócrito: são marcadores da quantidade de hemácias no sangue. Baixos níveis podem indicar anemia.
- 7) Proteína C-reativa (PCR): é um marcador de inflamação. Níveis elevados podem indicar processos inflamatórios, como artrite reumatoide.
- 8) Hormônios tireoidianos (T3 e T4): são marcadores da função tireoidiana. Níveis elevados ou reduzidos podem indicar hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente.
- 9) PSA (antígeno prostático específico): é um marcador utilizado no rastreamento do câncer de próstata.

## 2.4 MARCADORES HEMATOLÓGICOS

Exames laboratoriais, quando bem indicados, colaboram para decidir condutas e determinar diagnósticos com segurança ao paciente (SILVEIRA, 2015).

O hemograma completo é o nome dado ao conjunto de avaliações das células do sangue que, reunido aos dados clínicos, permite conclusões diagnósticas e prognósticas de grande número de patologias (HOFFBRAND; MOSS; 2017). A introdução do hemograma na prática médica ocorreu em 1925 por meio de critérios estabelecidos pelo médico e farmacêutico alemão V. Schilling. O hemograma é, de longe, o exame mais comum atualmente solicitado por médicos entre todos os exames laboratoriais, sendo motivo de grande importância para o conjunto de informações que devem ser consideradas no diagnóstico médico (HOFFBRAND; MOSS; 2017).

O sangue periférico é composto por três diferentes tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, também conhecidos como eritrócitos ou hemácias, glóbulos brancos ou leucócitos e plaquetas ou trombócitos. Os principais testes hematológicos incluem o hemograma completo e o coagulograma, que são um conjunto de exames capazes de avaliar a quantidade e a funcionalidade das três linhagens de células sanguíneas (LIMA; REIS, 2012).

O hemograma completo é composto pelos parâmetros de contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, índices hematimétricos, leucometria global e específica e exame microscópico do esfregaço de sangue corado (HOFFBRAND; MOSS; 2017).

O coagulograma inclui testes como tempo de sangramento, tempo de coagulação, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e contagem de plaquetas (HOFFBRAND; MOSS, 2017). A análise da série vermelha inclui as determinações básicas como contagem de eritrócitos (CE), dosagem de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (HOFFBRAND; MOSS, 2017).

Já a série branca, por sua vez, é analisada por meio dos índices contagem total de leucócitos (CTL), contagem diferencial de leucócitos (CDL), neutrófilos (bastonetes e segmentados), eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. As plaquetas são analisadas quantitativamente (contagem de plaquetas – CP) (HOFFBRAND; MOSS, 2017).

Em 2003, o Ministério da Saúde em seu manual de apoio aos gestores do SUS, na sua rede de laboratórios clínicos, listou os principais parâmetros avaliados no hemograma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003):

- 1) Hemácias: As hemácias transportam oxigênio pelo corpo e a avaliação de sua quantidade e qualidade pode indicar várias doenças, incluindo anemia (baixo número de hemácias) e policitemia vera (alto número de hemácias).
- 2) Hemoglobina: A hemoglobina é a proteína presente nas hemácias que transporta oxigênio pelo corpo. A avaliação da concentração de hemoglobina pode indicar anemia.
- 3) Hematócrito: O hematócrito é a porcentagem de volume de células vermelhas no sangue. A avaliação do hematócrito pode indicar anemia, policitemia vera e desidratação.
- 4) Leucócitos: Os leucócitos são as células de defesa do corpo e sua avaliação pode indicar infecções, inflamações, alergias e até mesmo câncer. Baixos níveis de leucócitos podem indicar imunodeficiência, enquanto níveis elevados podem indicar infecção, inflamação ou câncer.
- 5) Plaquetas: As plaquetas são as células responsáveis pela coagulação do sangue. A avaliação de sua quantidade pode indicar risco de sangramento (baixo número de plaquetas) ou risco de trombose (alto número de plaquetas).

6) VCM, HCM e CHCM: São parâmetros que avaliam o tamanho, a quantidade e a concentração de hemoglobina nas hemácias. Alterações nesses parâmetros podem indicar anemia por deficiência de ferro, anemia megaloblástica, anemia falciforme e outras doenças hematológicas.

Além desses parâmetros, o hemograma também pode avaliar outras características das células sanguíneas, como a forma e a distribuição dos leucócitos. As alterações no leucograma podem indicar várias doenças, incluindo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003):

- 1) Neutrofilia: É o aumento do número de neutrófilos, um tipo de leucócito. Pode indicar infecções bacterianas, inflamações, traumas, reações alérgicas, câncer e até mesmo uso de medicamentos como corticosteroides.
- 2) Neutropenia: É a redução do número de neutrófilos. Pode indicar infecções virais, anemia aplástica, doenças autoimunes, deficiência de vitamina B12 e até mesmo uso de medicamentos como quimioterápicos.
- 3) Linfocitose: É o aumento do número de linfócitos, outro tipo de leucócito. Pode indicar infecções virais, algumas doenças autoimunes e alguns tipos de câncer, como linfoma.
- 4) Linfopenia: É a redução do número de linfócitos. Pode indicar infecções graves, algumas doenças autoimunes e uso de medicamentos como corticosteroides e quimioterápicos.
- 5) Eosinofilia: É o aumento do número de eosinófilos, um tipo de leucócito. Pode indicar alergias, parasitoses, doenças pulmonares, doenças autoimunes e alguns tipos de câncer.
- 6) Basofilia: É o aumento do número de basófilos, um tipo raro de leucócito. Pode indicar alergias, doenças pulmonares e algumas doenças do sangue.
- 7) Monocitose: É o aumento do número de monócitos, outro tipo de leucócito. Pode indicar infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes e alguns tipos de câncer.

Considerando a importância de analisar os parâmetros bioquímicos e o hemograma em indivíduos que utilizam *Cannabis* e seus derivados, seja para fins recreativos ou medicinais, esses exames podem auxiliar na tomada de decisão

diagnóstica e ajudar a descartar hipóteses imprecisas ao compará-los com a clínica do paciente. Os exames de sangue, por exemplo, podem ajudar a descartar outras possíveis causas dos sintomas da síndrome de hiperemese canabinoide (SHC). Essa síndrome é caracterizada por episódios recorrentes de vômitos, dor abdominal e náuseas em usuários crônicos de *Cannabis*, e pode ser confundida com outras doenças gastrointestinais (FLEMING, LOCKWOOD, 2017).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Investigar, através de uma revisão integrativa da literatura, alterações nos marcadores bioquímicos e hematológicos associada ao uso de *C. sativa* L. e seus derivados.

#### 3.2 Objetivos Específicos

1. Efetuar levantamento bibliográfico relacionando a temática proposta, segundo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos;
2. Analisar criticamente os artigos selecionados de acordo com a questão norteadora;
3. Procurar nas bases de dados se existem e quais são as alterações bioquímicas e hematológicas promovidas pelo uso da *Cannabis* em modelos animais e humanos e suas implicações;
4. Discutir os resultados mais relevantes sobre o assunto.

## 4. METODOLOGIA

Com base em uma revisão integrada do tipo estudo bibliográfico, pretende-se pesquisar o conhecimento sobre o tema proposto. O método aplicado permite uma análise aprofundada de um tema limitado, com o objetivo de selecionar e sintetizar de forma sistemática quantitativa e ordenada os resultados obtidos, aumentando assim o conhecimento relacionado com o tema relevante (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

As etapas propostas para o presente trabalho foram as seguintes:

- Seleção e definição da questão norteadora;
- Busca nas plataformas de pesquisa de produções científicas que responda à questão norteadora a partir dos descritores;
- Leitura dos títulos e resumos;
- Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram feitas as leituras na íntegra dos artigos selecionados;
- Coleta e análise de dados;
- Discussão dos resultados

### 4.1 PERGUNTA NORTEADORA

Esta pesquisa tem como referência verificar se há relação entre o uso da *C. sativa* L. e seus compostos, em possíveis alterações nos marcadores bioquímicos e se ocorrem alterações celulares em nível sanguíneo, conseqüentemente a questão chave deste trabalho é:

“Como o uso de *Cannabis sativa* L. altera os valores de marcadores bioquímicos e hematológicos?”

### 4.2 MATERIAL DE ESTUDO

Foram utilizados artigos completos e resumos científicos em populações humanas e em modelos animais, com pesquisas relacionadas ao uso recreacional

e medicinal da *Cannabis* e seus derivados, publicados nas bases de dados “*PubMed*”, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), “*Science Direct*” e “*Scopus*”.

#### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Inicialmente, os artigos foram submetidos a uma triagem através da leitura dos títulos e resumos, para se obter uma seleção preliminar dos trabalhos. Em seguida, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão (Quadro 1), visando determinar quais artigos seriam incluídos na revisão e quais seriam desconsiderados, permitindo a seleção adequada de trabalhos relevantes e a exclusão daqueles que não atendem aos critérios pré-determinados. Foram considerados artigos em português e inglês que continham os descritores “*Cannabis*”, “*Hematology*”, “*Biomarkers*”, “*blood count*”, cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e MeSH (Medical Subject Headings), aplicando-se o operador booleano “AND” associando os outros descritores.

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos científicos para a revisão integrativa.

| CRITÉRIOS DE INCLUSÃO   | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO   |
|---|---|
| Artigos publicados entre 2013 e 2023  | Artigos de revisão  |
| Artigos que se referem a <i>Cannabis</i> , hematologia e marcadores bioquímicos | Publicações não relacionadas à temática   |
| Publicações com estudos em animais e humanos                                    | Repetição de trabalhos em bases de dados diferentes (considerada em apenas uma) |
| Idiomas: inglês e português   | Os que não se enquadravam no período definido                                   |
| Acesso de conteúdo gratuito   | Artigos que não se enquadravam nos comitês de ética e pesquisa animal e humana. |

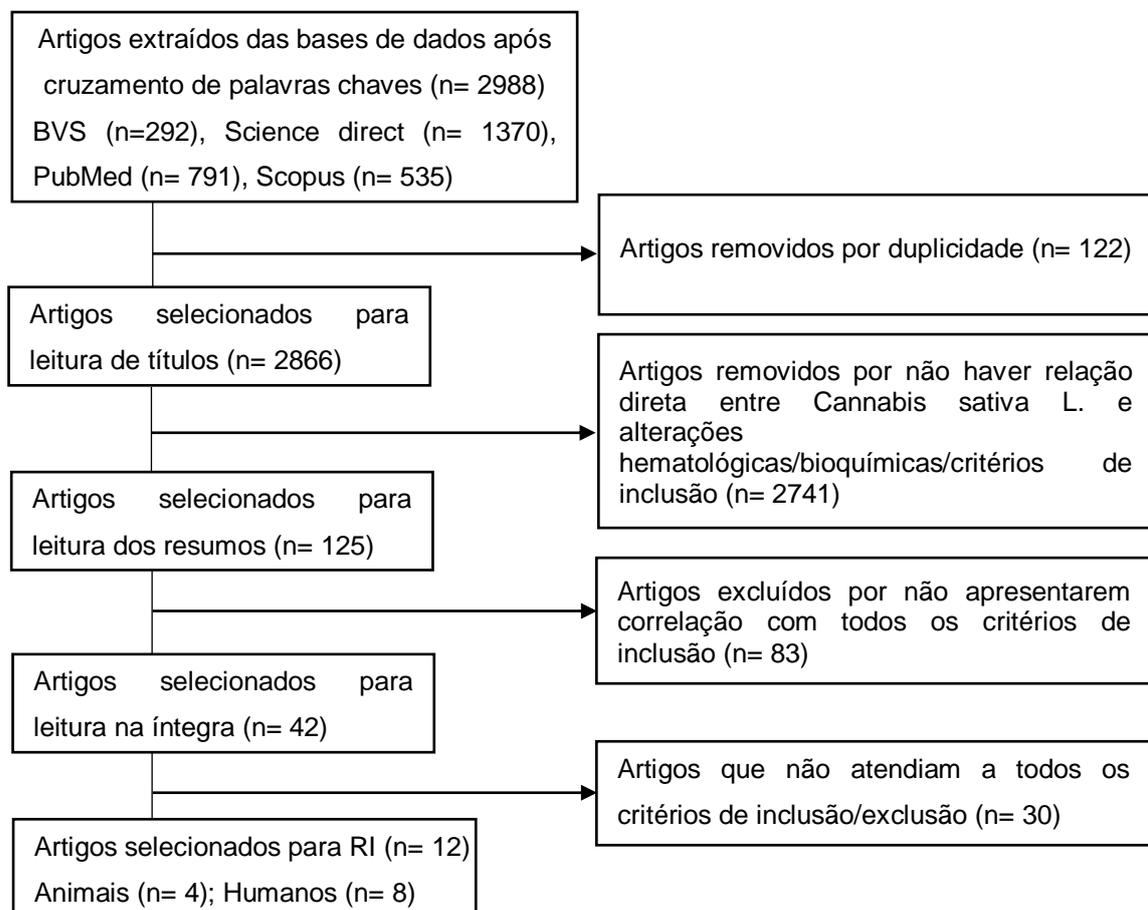
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SELEÇÃO BIBLIOGRÁFICA E ANÁLISE DE DADOS

Foram obtidos 2988 artigos identificados nas quatro bases de dados, onde 122 foram excluídas por serem literaturas duplicadas, restando, portanto, 2866 estudos. Ao se aplicar seleção inicial na triagem da leitura dos títulos, 2741 artigos foram removidos por não condizerem com o tema proposto nesta revisão, restando 125 selecionados para a leitura dos resumos. No critério de elegibilidade dos artigos, 42 foram selecionados para a leitura completa, onde 12 concluíram todos os critérios de inclusão e exclusão; sendo selecionados para o restante do estudo. Um fluxograma ilustrativo dos resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações em base de dados eletrônicas é apresentado na figura 3.

Figura 3 - Fluxograma representativo dos resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações em base de dados eletrônicas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Aplicando os DESC nas bases de dados, foram obtidas 292 publicações na Biblioteca Virtual em Saúde, 1370 na *Science Direct*, 791 na *PubMed* e 535 na *Scopus*. A Tabela 3 mostra o quantitativo de artigos científicos selecionados e analisados nesta revisão integrativa de acordo com os descritores.

Tabela 3 - Quantitativo de artigos científicos selecionados e analisados nessa revisão integrativa de acordo com os descritores.

| Base de dados                | DESC                               |                                   |                                   | Total |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
|                              | “ <i>Cannabis</i> AND blood Count” | “ <i>Cannabis</i> AND biomarkers” | “ <i>Cannabis</i> AND hematology” |       |
| <b>BVS</b>                   | 31                                 | 257                               | 4                                 | 292   |
| <b><i>Science Direct</i></b> | 108                                | 1154                              | 108                               | 1370  |
| <b><i>PubMed</i></b>         | 26                                 | 176                               | 589                               | 791   |
| <b><i>Scopus</i></b>         | 157                                | 357                               | 21                                | 535   |
| <b>Total</b>                 | 322                                | 1944                              | 722                               | 2988  |

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Embora tenham sido incluídos nesse estudo artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, só foram obtidos artigos publicados entre 2013-2022, com maior prevalência no número de publicações em 2019. Os estados Unidos foi o país que mais se aprofundou sobre a temática desta RI, com quatro artigos publicados.

Na Tabela 4 são apresentados os 12 artigos selecionados, com os 4 primeiros estudos em animais e os 8 restantes os estudos em humanos. Estão também as principais informações referentes à identificação destes trabalhos, tais como autor(es), ano de publicação, país de origem, espécie estudada, objetivo, forma utilizada da *Cannabis* e seus derivados e os principais achados laboratoriais encontradas na pesquisa.

Tabela 4 - Principais características dos artigos selecionados para a revisão integrativa que correspondiam a todos os critérios de inclusão.

| AUTOR                    | ANO  | LOCAL          | ESPÉCIE EM ESTUDO | OBJETIVO   | FORMA UTILIZADA CONCENTRAÇÃO                 | PRINCIPAIS ACHADOS LABORATÓRIAS   |
|--------------------------|------|----------------|-------------------|--|--|---|
| PRESTER <i>et al.</i>    | 2018 | Croácia        | Rato              | Investigar a influência do $\Delta^9$ -THC para modular irinotecano induzido toxicidade em ratos.  | $\Delta^9$ -THC (7mg/kg) via oral            | Ocorreu diminuição da contagem de leucócitos com irinotecano + $\Delta^9$ -THC comparado com irinotecano único.   |
| KAUSHAL <i>et al.</i>    | 2020 | Índia          | Rato              | Explorar as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da semente do cânhamo contra o modelo experimental induzido por dieta rica em gordura (provocando doença hepática gordurosa) em ratos. | Semente cânhamo, suplementação 10%.          | de Inibição do estresse oxidativo e mediadores inflamatórios como Cox-2, hPGDS, mPGES, IL-4, TNF- $\alpha$ e sEH. |
| KAUR <i>et al.</i>       | 2021 | Índia          | Rato              | Comparar o uso entre as sementes do cânhamo e estatinas na melhoria aos danos renais associados a hipercolesterolemia em ratos.  | Semente cânhamo, suplementação 10%.          | de Redução biomarcadores inflamatórios COX 2 e prostaglandina E.  |
| ZHU <i>et al.</i>        | 2021 | China          | Camundongo        | Explorar novas fontes de alimentos e medicamentos anti-fadiga.   | Extrato aquoso de folhas de cânhamo (6g/kg). | Redução do acúmulo de ácido láctico (24,8%) e melhora das atividades das enzimas antioxidantes de defesa.         |
| ALSHAARAWY <i>et al.</i> | 2015 | Estados Unidos | Humana            | Apresentar estimativas sobre a suspeita de imunomodulação atribuível à <i>Cannabis</i> ,   | Fumante (autorrelato de uso).                | Redução da proteína C reativa (PCR).  |

|                            |      |                |        |   |                               |  |
|----------------------------|------|----------------|--------|---|-------------------------------|--|
|                            |      |                |        | manifestada nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) como marcadores inflamatórios não específicos.   |                               |  |
| MARCELLIN<br><i>et al.</i> | 2017 | França         | Humana | Realizar uma análise longitudinal da relação entre o uso de <i>Cannabis</i> e as medidas de células T CD4 no sangue periférico em pacientes co-infectados com HIV-HCV recebendo terapia antirretroviral   | Fumante (autorrelato de uso). | Os achados não mostram evidências de um efeito negativo do uso de <i>Cannabis</i> nas contagens/porcentagens de células T CD4 circulantes em pacientes co-infectados por HIV -HCV. |
| RIZZO<br><i>et al.</i>     | 2018 | Estados Unidos | Humana | Comparar o nível de monócitos CD16+ circulantes e proteína 10 induzível por interferon- $\gamma$ (IP-10) entre usuários de <i>Cannabis</i> infectados pelo HIV e não usuários de <i>Cannabis</i> , e determinar se in vitro o $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), afetou a expressão de CD16, bem como a produção de IP-10 por monócitos. | Fumante (autorrelato de uso). | PVHIV e usuário de <i>Cannabis</i> possuíam menor nível de monócitos CD16+ circulantes e IP-10 sérico, em comparação aos não usuários.   |
| ALSHAARAWY                 | 2019 | Estados Unidos | Humana | Avaliar a contagem de leucócitos em usuários  | Fumante (autorrelato de uso). | Aumento de neutrófilos e monócitos em usuários de <i>Cannabis</i> quando   |

|                          |      |                |        |  |   |   |
|--------------------------|------|----------------|--------|--|---|---|
| VIDOT<br><i>et al.</i>   | 2019 | Estados Unidos | Humana | de <i>Cannabis</i> . Avaliar a ativação de monócitos associado ao uso perigoso da <i>Cannabis</i> e metanfetamina em PVHIV.  | Fumante (autorrelato de uso).   | comparados aos nunca usuários. Usuários de <i>Cannabis</i> tiveram os níveis médios mais altos de biomarcadores plasmáticos de ativação de monócitos, sCD14, em comparação com usuários não perigosos e não usuários.   |
| GUZEL<br><i>et al.</i>   | 2017 | Turquia        | Humana | Investigar o significado clínico das funções, morfologia, distribuição, e índice de células circulantes em pacientes diagnosticados com transtorno por uso de substâncias à base de <i>Cannabis</i> (sintética). | <i>Cannabis</i> sintética (autorrelato de uso), não especificado se fumada, vaporizada ou em chá. | Redução WPM e LYM%; Elevação WBC, HCM, RDW, VCM, VPM, MONO e NEU  |
| MBOUMBA<br><i>et al.</i> | 2022 | Canadá         | Humana | Avaliar a segurança e tolerabilidade dos canabinoides em PVHIV.  | Cápsulas com CBD e THC (máx THC15mg / CBD 15mg) ou 800mg CBD / dia.                               | Os canabinoides não alteraram os perfis hematológicos/bioquímicos em doses até 400mg CBD / dia. Na dose de 800mg CBD / dia houve elevação AST e ALT.  |
| STOLAR<br><i>et al.</i>  | 2022 | Israel         | Humana | Avaliar a segurança de um tratamento com óleo rico em CBD em crianças e adolescentes com TEA   | Óleo rico em CBD (máx 10mg/kg/dia).   | Aumento do hormônio T4 livre e redução da lactato desidrogenase e TSH. Comparando pacientes que receberam doses altas do óleo de <i>Cannabis</i> houve aumento na média de proteínas totais e redução do número de plaquetas. Todos os valores estavam na faixa normal. |

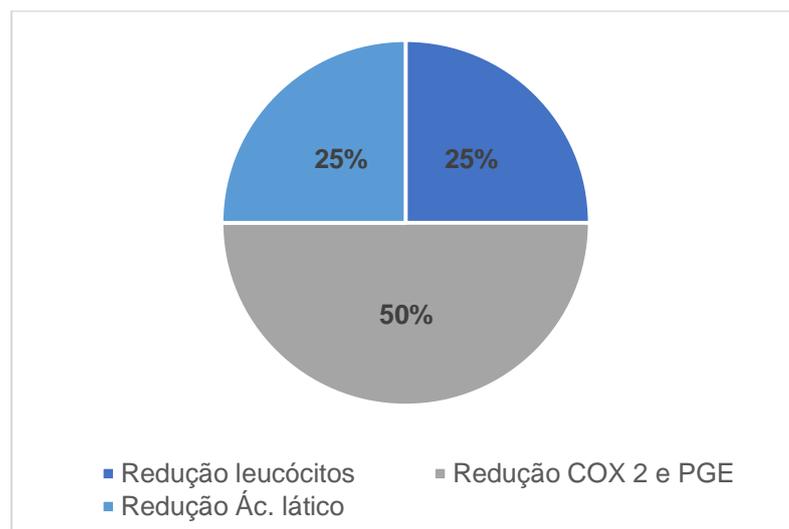
---

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2023).

## 5.2 ANÁLISE DOS ESTUDOS EM ANIMAIS

De um total de doze estudos publicados, quatro deles foram conduzidos em modelos animais. Dentre os quatro, dois estudos (50%) (KAUR *et al.*, 2021 e KAUSHAL *et al.*, 2020) observaram a redução dos biomarcadores inflamatórios COX 2 e prostaglandina E; um trabalho (25%) apresentou redução de leucócito (PRESTER *et al.*, 2018) e um estudo (25%) apresentou redução de ácido láctico (ZHU *et al.*, 2021). A Figura 4 representa a quantidade dos trabalhos coletados nesta RI, bem como as respectivas alterações hematológicas e bioquímicas em animais.

Figura 4 - Gráfico representativo das principais alterações hematológicas e bioquímicas em animais.



Legenda: Dois estudos (50%) observaram redução da COX 2 e PGE; um estudo (25%) houve redução do ácido láctico e um (25%) diminuição do número de leucócitos em animais.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

PRESTER *et al.*, 2018, utilizaram vinte ratos Wistar machos adultos e saudáveis, com dose de 7mg/kg de peso de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol por via oral. KAUSHAL *et al.*, 2020, utilizaram sementes de cânhamo, em vinte e cinco ratas Wistar fêmeas, sendo o grupo teste alimentadas com suplemento a 10% da semente. KAUR, 2021 e colaboradores também empregou a semente de cânhamo em 42 ratos Wistar fêmeas com suplementação a 10%. Já no trabalho de ZHU *et al.*,

2021, utilizou quarenta camundongos adultos, não especificando o sexo e a espécie dos animais, na dosagem do extrato aquoso das folhas de cânhamo de 6 g/kg.

O cânhamo é uma variedade da *C. sativa* L., cultivada por suas sementes, fibras e caules que contém baixos níveis de THC (menor que 0,3%), sendo as sementes de cânhamo e o extrato aquoso das folhas de *Cannabis* as apresentações mais usadas nos estudos com modelos animais. As sementes de cânhamo apresentam uma alternativa potencialmente útil por sua composição nutricional única, sendo o óleo de cânhamo perfeitamente equilibrado na proporção de seus ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 na proporção de 3 para 1 (PROCIUK *et al.*, 2006).

Embora seja a droga de escolha para hipercolesterolemia, as estatinas apresentam efeitos colaterais renais debilitantes. No grupo de animais que receberam as sementes de cânhamo houve redução dos mediadores inflamatórios COX 2 (enzima envolvida na produção de prostaglandinas, que são moléculas que desempenham diversos papéis no processo inflamatório, incluindo a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, a atração de células inflamatórias e a sensibilização de nociceptores) e PGES (prostaglandina E- tipo específico de prostaglandinas produzidas pela COX-2, que podem agravar a inflamação e contribuir para a dor) (KAUR *et al.*, 2021).

O uso das sementes de cânhamo possibilitou a normalização das alterações morfológicas e características da hipercolesterolemia, incluindo triglicerídeos séricos aumentados, neutralizando o LDL e aumentando o HDL. Esses benefícios a saúde podem ser atribuídos a uma porção ideal de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 (KAUR *et al.*, 2021).

O ácido láctico pode ser utilizado como um marcador bioquímico em algumas situações clínicas, como em casos de acidose láctica, sendo também um indicador de hipoperfusão tecidual localizada ou difusa e miopatias e usado como biomarcador de prognóstico e na tomada de decisões de tratamento em pacientes com parada cardíaca e ressuscitação bem-sucedida (BRUX *et al.*, 2023). Valores aumentados são característicos na ingestão de etanol, sepse, choque, doença hepática, cetoacidose diabética, exercício muscular intenso, hipóxia (BRUX *et al.*, 2023).

No estudo de ZHU e colaboradores, em 2021, com camundongos, foi observado que a administração de extrato aquoso de folhas de cânhamo pela

técnica de gavagem regulou o metabolismo do ácido láctico, diminuiu o acúmulo desse ácido no sangue e, dessa forma, atrasou o surgimento da fadiga ou acelerou a recuperação muscular. Além disso, o extrato melhorou as atividades das enzimas antioxidantes de defesa, reduzindo as espécies reativas de oxigênio e prevenindo danos irreversíveis aos tecidos, o que também contribui para combater a fadiga.

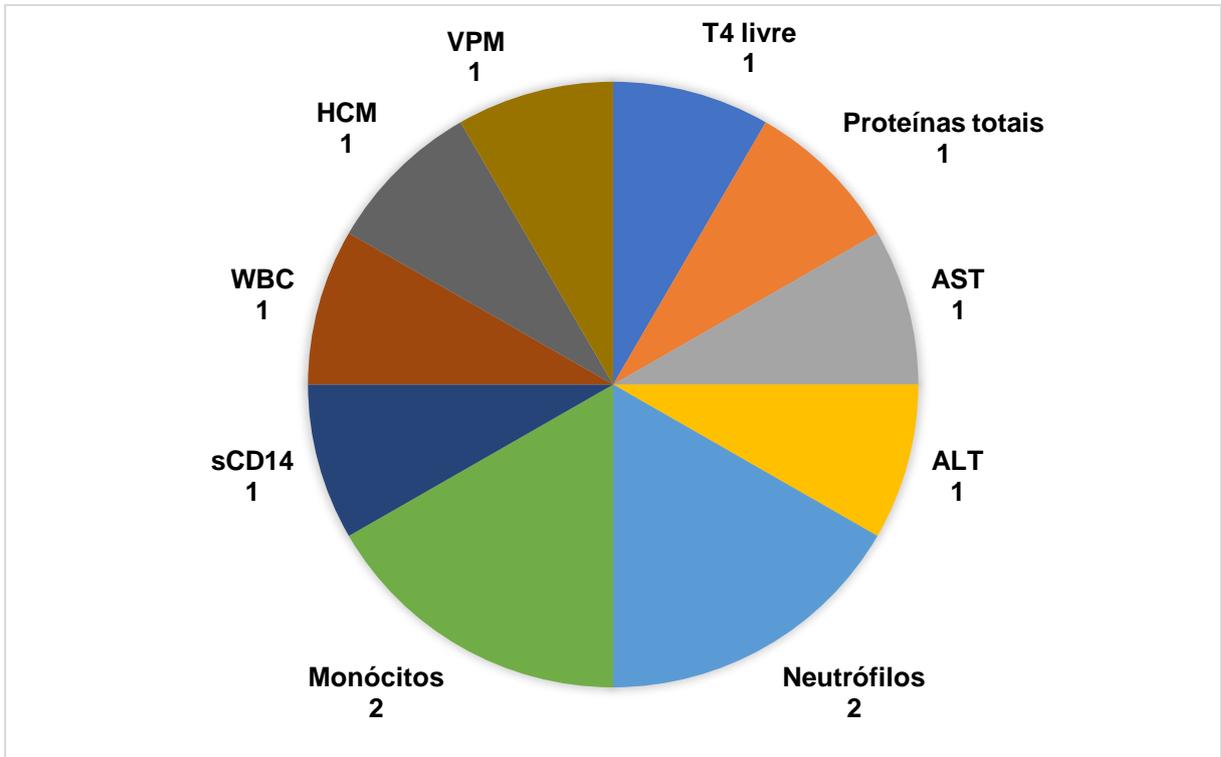
ZHU *et al.*, 2021 ainda sugeriram que compostos presentes nas folhas de cânhamo, como polissacarídeos, canabinoides, flavonoides e terpenoides, possam estar relacionados à atividade anti-fadiga do extrato. A concentração de ácido láctico no sangue dos camundongos do grupo teste foi de 0,76 mmol/L, 24,8% menor do que no grupo controle. Os autores desse estudo concluíram que o extrato aquoso de folhas de cânhamo apresentou excelente potencial anti-fadiga podendo ser utilizado como alimento ou medicamento para essa finalidade (ZHU *et al.*, 2021).

O estudo de KAUSHAL e colaboradores, 2020, corroborou com o estudo em de KAUR e colaboradores em 2021, pois sugeriu que os efeitos hepatoprotetores da semente de cânhamo estão relacionados à inibição do estresse oxidativo e de mediadores inflamatórios em ratos, tais como Cox-2, hPGDS, mPGES, IL-4, TNF- $\alpha$  e sEH. KAUSHAL *et al.*, 2020, afirmou que o cânhamo pode ter um papel antioxidante e anti-inflamatório plausível no tratamento de condições fisiopatológicas, incluindo a doença hepática gordurosa, onde o estresse oxidativo e a inflamação são importantes mediadores.

### 5.3 ANÁLISE DOS ESTUDOS EM HUMANOS

Foram identificados oito artigos que investigaram o uso da *C. sativa* em humanos, e destes, seis relataram alterações nos principais parâmetros hematológicos e marcadores bioquímicos. A Figura 5 apresenta uma visão geral dos principais marcadores hematológicos e bioquímicos que tiveram aumento após a utilização da *C. sativa*, bem como sua frequência de ocorrência nos estudos. A Figura 6 apresenta os parâmetros que houve redução dos marcadores. No total, 18 alterações nos parâmetros bioquímicos e hematológicos foram quantificadas nos seis estudos analisados. É interessante destacar que em dois estudos diferentes (GUZEL *et al.*, 2017 e ALSHAARAWY, 2019)., foi observado aumento nos níveis de neutrófilos e monócitos.

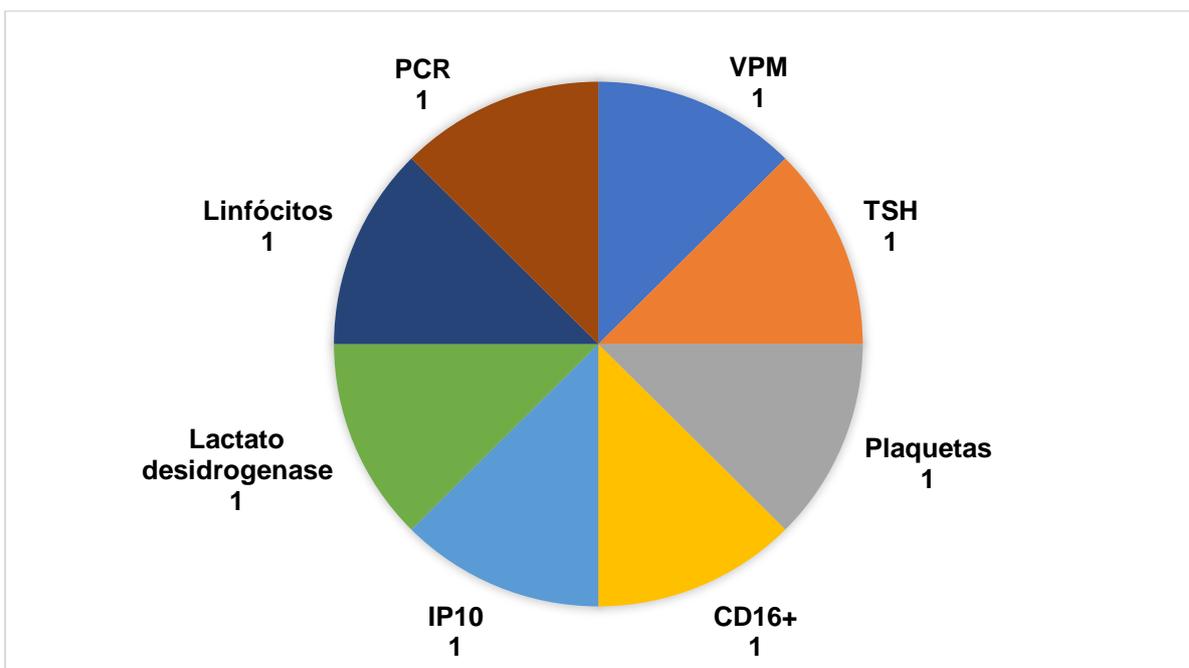
Figura 5 - Gráfico representativo das elevações nos principais marcadores hematológicos e bioquímicos após uso da *C. sativa* e a quantidade que aparecem nos estudos em humanos.



Legenda: 10 parâmetros tiveram aumento em diferentes estudos, sendo os monócitos e linfócitos citados em 2 trabalhos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 6 - Gráfico com parâmetros bioquímicos e hematológicos que sofreram redução.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

É válido salientar que os 6 estudos podem mostrar elevação ou redução de um ou mais marcadores.

Apenas MARCELLIN *et al.*, 2017 e MBOUMBA *et al.*, 2022, não evidenciaram alterações significativas. MARCELLIN *et al.*, 2017 justificaram que este resultado confirma resultados anteriores conduzidos em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) nos trabalhos de ABRAMS *et al.*, 2003 e CHAO *et al.*, 2008, sendo os efeitos produzidos por canabinoides altamente dependentes do tipo e concentração.

Já a justificativa de MBOUMBA *et al.*, 2022, por não apresentar alterações nos marcadores, foi que na dose de CBD de 400mg/dia havia boa tolerabilidade, porém quando aumentou para 800mg/dia, 2 pacientes dos 8 estudados apresentaram aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), apresentando risco potencial de hepatotoxicidade nesta concentração. Essas elevações transitórias relacionadas ao CBD são comumente relatadas em outros estudos clínicos, como por exemplo, DEVINSKY *et al.*, 2017; DEVINSKY *et al.*, 2018; THIELE *et al.*, 2018 e MILLER *et al.*, 2020).

É importante mencionar que os estudos foram conduzidos com diferentes apresentações de *Cannabis*, sendo a mais frequente o cigarro de maconha (ALSHARAAW *et al.*, 2015; MARCELLIN *et al.*, 2017; RIZZO *et al.*, 2018; ALSHARAAW, 2019; VIDOT *et al.*, 2019).

Diferenças metodológicas significativas observadas nos diferentes estudos, por exemplo, para caracterizar o padrão de consumo de *Cannabis* fumada na população desses estudos, pôde justificar as divergências apresentadas acima. Para ilustrar essa situação, podemos citar os estudos de ALSHAARAW e colaboradores: em 2019, em que esse autor classificou o padrão de consumo de cigarro de *Cannabis* em (a) nunca / ocasional (1 – 7 dias nos últimos 30 dias) e (b) pesado (maior que 7 dias nos últimos 30 dias). Entretanto, em 2015, o mesmo autor alterou a classificação do padrão de consumo em: (i) quantas vezes se fumou nos últimos 30 dias: (i) nunca fumantes, (ii) anterior: fumou pelo menos uma vez na vida, mas não nos últimos 30 dias e (iii) recentemente ativos: os que fumaram pelo menos uma vez nos últimos 30 dias.

Por sua vez, VIDOT *et al.*, 2019, classificou os usuários através de um questionário que incluía domínios de consumo, problemas associados a *Cannabis* e sintomas de transtorno relacionados ao seu uso. As primeiras sete questões foram

pontuadas em uma escala de 0 a 4. A oitava questão, “Você já pensou em reduzir ou parar de usar maconha?” foi pontuada 0 (nunca), 2 (sim, mas não nos últimos 6 meses) ou 4 (sim, nos últimos 6 meses). As pontuações variaram de 0 a 27 no estudo atual. Os participantes com uma pontuação de oito ou mais foram categorizados como envolvidos no grupo do “uso perigoso de *Cannabis*”.

Foi verificado nessa RI que, as divergências na classificação dos grupos de participantes, que utilizaram *Cannabis* fumada, em diferentes pesquisas, podem sugerir a necessidade de padronização dos métodos utilizados pelos autores em relação à dose e tempo em que os integrantes dos estudos foram avaliados. Com essa padronização das metodologias dos trabalhos, os resultados esperados podem ser mais confiáveis e consistentes, permitindo uma melhor comparação entre diferentes estudos e uma compreensão mais precisa dos efeitos da *Cannabis* fumada sobre os participantes.

Um artigo, GUZEL *et al.*, 2017 não especificou a forma de uso / via de administração da *Cannabis* e a concentração. Este utilizou a *Cannabis* sintética que pode estar presente em diversas formas de preparação (líquido e óleos para vaporização, cápsulas, sprays orais, comestíveis etc.).

A análise dos artigos selecionados também evidencia preocupação com as síndromes preexistentes e o uso de *Cannabis*, sendo elas as PVHIV. Em um total de quatro estudos relacionados, dois deles apresentaram alguma alteração nos biomarcadores plasmáticos desses pacientes, dentre eles o de RIZZO *et al.*, 2018, em que houve uma redução dos monócitos CD 16+ circulante e IP-10 sérico, podendo desacelerar os processos de monócitos periféricos que estão implicados na neuroinflamação associada ao HIV e VIDOT *et al.*, 2019 em que os usuários de *Cannabis* tiveram os níveis médios mais altos de biomarcadores plasmáticos de ativação de monócitos, sCD14, em comparação com usuários não perigosos e não usuários, um marcador de ativação de monócitos clinicamente relevante, associado a defesa do organismo.

O único trabalho que fez um “*screening*” bioquímico e hematológico que avaliou a segurança dos exames de sangue em crianças e adultos jovens com Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi STOLAR *et al.*, 2022. Os pacientes consumiram um produto à base de óleo de *Cannabis* com alto teor de CBD (dose máxima de 10mg/kg/dia). No total, 59 crianças e adolescentes participaram do

estudo, onde foram realizados os exames de sangue hemograma completo, glicose, ureia, creatinina, eletrólitos, enzimas hepáticas (AST, ALT, gama glutamil transferase), bilirrubina, perfil lipídico, TSH, FT4, anticorpos tireoidianos, prolactina e medições de testosterona antes do início do tratamento e após três meses, conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Resultado das análises de sangue dos pacientes estudados.

| Teste  | Pré-tratamento<br>(Média ± DP) | Após 3 meses<br>(Média±DP) | valor <i>p</i> |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------|
| Albumina (ALB) (38–54 g/L)                                   | 46.37 ± 4.03                   | 46.95 ± 2.37               | 0.35           |
| Fosfatase alcalina (ALP) (117–390 U/L)                       | 217.97 ± 71.04                 | 220.79 ± 81.3              | 0.47           |
| Alanina aminotransferase (ALT) (4-39 U/L)                    | 16.22 ± 6.31                   | 15.36 ± 6.49               | 0.15           |
| Aspartato aminotransferase (AST) (5-38 U/L)                  | 25.88 ± 6.39                   | 24.88 ± 6.1                | 0.64           |
| Colesterol (140–200 mg/dl)                                   | 152.24 ± 28.27                 | 125.75 ± 24.2              | 0.85           |
| Creatina Quinase (CK) (10–170 U/L)                           | 128 ± 68.36                    | 123.47 ± 52.94             | 0.54           |
| Cálcio (Ca) (8,8–10,8 mg/dl)                                 | 9.74 ± 0.34                    | 9.76 ± 0.32                | 0.8            |
| Cloreto (Cl) (96-106 nmol/dl)                                | 101.24 ± 2.75                  | 101.55 ± 2.35              | 0.63           |
| Ferro (Fe) (30–110 mcg/dL)                                   | 85.55 ± 41.18                  | 83.76 ± 31.04              | 0.78           |
| Glicose (Glu) (60–100 mg/dl)                                 | 88.93 ± 19.05                  | 88.92 ± 16.56              | 1              |
| Potássio (K) (3,10–5,10 nmol/L)                              | 4.41 ± 0.3                     | 4.43 ± 0.36                | 0.73           |
| Lactato desidrogenase (LDH) (240-600 U/L)                    | 505.36 ± 95.1                  | 470.55 ± 84.22             | 0.003          |
| Sódio (Na) (135–145 nmol/L)                                  | 139.46 ± 1.99                  | 139 ± 2.04                 | 0.16           |
| Prolactina (PRL) 4–15,2 (masculino) 4,8–23,3 (feminino) µl/L | 9.72 ± 8.25                    | 9.72 ± 7.95                | 0.99           |
| Proteína total (PROT-T) (60–80 g/L)                          | 70.82 ± 3.47                   | 70.79 ± 3.13               | 0.95           |
| Triglicerídeos (TG) (30-130 mg/dl)                           | 96.27 ± 53.77                  | 94.96 ± 67.79              | 0.89           |
| Transferrina (TRF) (2–3,6 g/L)                               | 2.83 ± 0.59                    | 2.85 ± 0.41                | 0.87           |
| Saturação de transferrina (TRFsat) (%)                       | 22.85 ± 10.37                  | 22.49 ± 8.91               | 0.89           |
| Uréia (20–45 mg/dl)  | 27.41 ± 9.9                    | 25.98 ± 7.63               | 0.24           |
| Creatinina (CR) 0,40–0,60 mg/dl                              | 0.49 ± 0.18                    | 0.49 ± 0.16                | 0.8            |
| T4 livre (FT4) (12,5–21,5 pmol/L)                            | 15.07 ± 1.88                   | 15.54 ± 1.9                | 0.03           |
| Hormônio estimulante da tireoide (TSH) (0,6–4,84 mU/L)       | 2.34 ± 1.17                    | 2.05 ± 1.02                | 0.01           |
| Hematócrito (HCT) (40-52%)                                   | 40.39 ± 3.06                   | 40.36 ± 2.83               | 0.9            |
| Plaquetas (PLT) (0,22–0,3 1000/µl)                           | 283.89 ± 69.41                 | 284.45 ± 70.22             | 0.92           |
| Glóbulos brancos (WBC) (4-11%)                               | 7.79 ± 2.08                    | 7.36 ± 2.1                 | 0.09           |
| Hemoglobina (HGB) (13,5–17,5 g/dl)                           | 13.61 ± 1.14                   | 13.58 ± 1.04               | 0.75           |
| Testosterona 9,4–37 (masculino) 0,2–3 (feminino) nmol/L      | 2.45 ± 5.11                    | 3.31 ± 6.39                | 0.1            |

Fonte: STOLAR *et al.*, 2022.

Ao analisar a Tabela 5, podemos observar que a maioria dos testes não apresentou diferenças significativas entre os resultados pré e pós-tratamento, indicado pelos valores de  $p > 0,05$ . No entanto, alguns testes apresentaram diferenças significativas, como o HDL, T4 livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH), com valores de  $p$  menores que 0,05. Com base neste estudo, verificou-se que o óleo de *Cannabis* com alta concentração de CBD (relação CBD:THC de 20:1), utilizado em um programa de tratamento monitorado durante três meses, apresentou um perfil de segurança satisfatório (STOLAR *et al.*, 2022).

Ao observar os dados da Tabela 5, foi percebido que houve diferenças nos resultados entre os estudos de STOLAR *et al.*, 2022 e os estudos de MBOUMBA *et al.*, 2022. Embora a forma de apresentação seja semelhante (óleo contendo CBD), a administração máxima diária de 10mg/kg em crianças resultou em um aumento do HDL e T4 livre (STOLAR *et al.*, 2022), enquanto em adultos a administração de 800mg por dia resultou em um aumento das enzimas AST e ALT (MBOUMBA *et al.*, 2022).

Um estudo piloto, aberto intervencionista, com a participação de PVVIH, foi realizada por MBOUMBA e colaboradores em 2022. Nesse estudo, os participantes foram randomizados para receber uma combinação de canabidiol (CBD) e  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol em cápsulas oleosas, com doses crescentes e de acordo com a tolerância individual de cada participante até uma dose diária máxima de THC 15 mg/CBD 15 mg ou 800 mg de CBD, respectivamente, por 12 semanas.

O objetivo do estudo MBOUMBA *et al.*, 2022, foi avaliar a porcentagem de participantes que não apresentaram toxicidade significativa, com base na escala de toxicidade da Organização Mundial de Saúde - OMS (pontuações de graus 0-2). Do grupo inicial de 10 indivíduos, 8 finalizaram o estudo, enquanto os dois do grupo que utilizaram apenas CBD foram retirados devido a problemas de segurança. Um deles teve sua anemia pré-existente agravada pela flebotomia, enquanto o outro apresentou hepatite grave com elevação de AST e ALT, após o consumo de 800 mg de CBD por dia, com a recente descoberta de adenocarcinoma pancreático. Do grupo de 8 voluntários, 7 não apresentaram toxicidade significativa e os canabinoides não alteraram os perfis hematológicos e bioquímicos. A contagem de CD4, a relação CD4/CD8 e a supressão do HIV permaneceram estáveis. A maioria dos efeitos adversos foi leve a moderado. O estudo concluiu que em PVHIV, os

canabinoides parecem ser, em geral, seguros e bem tolerados, embora sejam necessários estudos maiores para uma conclusão mais precisa. É importante realizar triagem para patologias hepáticas ocultas e monitorar as enzimas hepáticas, especialmente em casos de altas doses de CBD (MBOUMBA *et al.*, 2022).

Os níveis de monócitos CD16 circulantes e proteína 10 induzível pela proteína produzida pelo sistema imunológico Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) em PVHIV que fazem uso de *Cannabis* e PVHIV que não fazem uso de *Cannabis* foram estudados por RIZZO *et al.*, em 2018. No citado trabalho foi avaliado se a exposição ao  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), afetou a expressão de CD16+ e a produção de IP-10 (que é uma quimiocina produzida em resposta à presença de IFN- $\gamma$ ) por monócitos *in vitro*. Os doadores HIV soropositivos que faziam uso de *Cannabis* (HIV+MJ+) apresentaram níveis mais baixos de monócitos CD16+ circulantes e IP-10 plasmático em comparação com os doadores infectados pelo HIV que não faziam uso de *Cannabis* (HIV+MJ-). Além disso, os monócitos dos doadores HIV+MJ+ não responderam à indução de expressão de CD16+ quando tratados com IFN $\alpha$  *in vitro*, enquanto os doadores HIV-MJ- e HIV+MJ- apresentaram uma indução significativa de CD16. Esses resultados sugerem efeitos anti-inflamatórios da *Cannabis* (RIZZO *et al.*, 2018).

Portanto, pode-se afirmar que, no contexto da neuroinflamação e do declínio cognitivo associados ao HIV, o uso de terapias com canabinoides pode ajudar a desacelerar os processos monócitos CD16 periféricos que estão envolvidos na neuroinflamação associada ao HIV (RIZZO *et al.*, 2018).

Um estudo epidemiológico, realizado por ALSHAARAWY *et al.*, em 2015, as que utilizou os dados do NHANES (“*National Health and Nutrition Examination Survey*” - Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição), que é um programa de pesquisa dos Estados Unidos que coleta dados sobre a saúde e nutrição da população americana, avaliou um total de 9156 pessoas, onde 1115 autorrelataram fumar *Cannabis* nos últimos 30 dias (recentemente ativo), os que fumaram antes dos 30 dias e os que nunca fumaram.

Nessa pesquisa, os autores buscaram apresentar estimativas sobre a suspeita de imunomodulação atribuível à *Cannabis*, manifestada nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) como marcadores inflamatórios não específicos com valores clínicos interpretáveis. As evidências encontradas nesta pesquisa, sugerem

possível imunomodulação atribuível à *Cannabis*, em pacientes recentemente ativos, que surgem em níveis de PCR abaixo da mediana ( $p < 0,05$ ), sendo, portanto, um possível efeito anti-inflamatório associado ao consumo de *Cannabis*. No entanto, os próprios autores sugeriram que evidências mais conclusivas poderiam ser obtidas por meio da combinação de pesquisa pré-clínica, estudos em pacientes e abordagens de pesquisa epidemiológica (ALSHAHRAWY *et al.*, 2015).

Em outro estudo de ALSHAAWY, 2019, um total de 16.430 indivíduos usuários de *Cannabis* autorrelatada foram pré-selecionados. Seu uso foi classificado em nunca, antes, ocasional (1 a 7 dias nos últimos 30 dias) e pesado (> 7 dias nos últimos 30 dias). A contagem de leucócitos foi medida usando o método Coulter Coteunr (método rápido e preciso que fornece uma contagem absoluta de leucócitos através de um equipamento que mede a variação da impedância elétrica das células).

Este trabalho sugeriu que a contagem total de glóbulos brancos foi maior entre os usuários pesados de *Cannabis* quando comparados aos nunca usuários. Os neutrófilos, as células mais abundantes da resposta imune inata, tiveram a associação mais forte, seguidos pelos monócitos, mas não pelos linfócitos, eosinófilos e basófilos (ALSHAARAWY, 2019).

ALSHAARAWY, 2019, afirmou ainda que foi importante ressaltar que o seu trabalho teve limitações, visto que não havia informação disponível sobre a via de administração da *Cannabis* (tabagismo, ingestão) ou modo de preparo e potência da *Cannabis*, sendo o uso de *Cannabis* autorrelatado, o que pode levar a um viés de classificação não diferencial (ALSHAARAWY, 2019).

O Estudo de VIDOT e colaboradores, em 2019, avaliou um total de 78 homens pertencentes a minorias sexuais, que usavam metanfetamina e tinham carga viral de HIV indetectável, que foram submetidos a medidas de autoavaliação do uso de maconha (autorrelato) e avaliação da intensidade do distúrbio causado pelo uso de substâncias.

Os seguintes biomarcadores plasmáticos foram avaliados no estudo:

1. sCD14, forma solúvel da proteína CD14 usado como marcador inflamatório em várias doenças, incluindo infecções bacterianas e doenças autoimunes.

2. CD163, forma solúvel da proteína transmembrana CD163 (expressa principalmente em células do sistema imunológico) usado como marcador inflamatório intestinal e doenças cardiovasculares.
3. iFABP, proteína de ligação a ácidos graxos intestinais (do inglês "intestinal fatty acid-binding protein", encontrada principalmente nas células intestinais e usada como um marcador de doença inflamatória intestinal e sepse.

Esses biomarcadores foram medidos para avaliar a ativação de células mononucleares e a integridade da barreira gastrointestinal. As correlações entre o uso perigoso de *Cannabis* e essas avaliações foram investigadas, considerando a intensidade do distúrbio causado pelo uso de substâncias, idade, tratamento antirretroviral, contagem de células T CD4 + e interleucina-6. (VIDOT *et al.*, 2019).

Os autores observaram que usuários perigosos de *Cannabis* tiveram os níveis médios mais altos de sCD14 (2.180,9 ng/mL) em comparação com usuários não perigosos de *Cannabis* (1.990,5 ng/mL) e não usuários de maconha (1.858,9 ng/mL). Usuários perigosos de *Cannabis* tiveram um sCD14 médio 322,04 ng/mL maior em comparação com os não usuários de *Cannabis* ( $P = 0,05$ ) (VIDOT *et al.*, 2019).

No estudo de PRESTER e colaboradores, em 2018, a administração de irinotecano, medicamento utilizado para tratamento de câncer, quanto a combinação de irinotecano +  $\Delta^9$ -THC (7mg/kg), utilizando a via oral, causaram leucopenia moderada, porém foi observada uma redução maior na contagem de leucócitos no grupo tratado com irinotecano +  $\Delta^9$ -THC em comparação com o grupo que recebeu apenas irinotecano. Esse achado sugere a ocorrência de efeitos citotóxicos mais intensos no tratamento combinado (PRESTER *et al.*, 2018).

Em 2017, GUZEL e colaboradores, conduziram um estudo com 40 pacientes que usaram *Cannabis* sintética (não especificando dose ou se a *Cannabis* foi fumada, inalada ou em forma de chá, Grupo GE), e um grupo controle (GC) de 40 indivíduos saudáveis.

Os parâmetros hematológicos do GE foram comparados com os do GC, e indicaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação aos parâmetros WBC (número de leucócitos), MCH (hemoglobina corpuscular média), RDW (amplitude de distribuição das hemácias), VCM (volume corpuscular médio das plaquetas), MPV (Volume plaquetário médio), NEU (número de neutrófilos), LYM%

(porcentagem de linfócitos) e MONO% (porcentagem de monócitos) ( $P < 0,05$ ). Os valores de WPM (largura de distribuição das plaquetas) e LYM% (porcentagem de linfócitos), foram significativamente menores no GE em comparação ao GC. Além disso, os parâmetros WBC, MCH, RDW, MCV, MPV, MONO e NEU foram significativamente maiores no GE em comparação com o GC (GUZEL *et al.*, 2017).

Baseando-se nesse estudo, os dados sugerem que o uso crônico de canabinoides pode afetar negativamente a produção de células hematopoiéticas (GUZEL *et al.*, 2017). Neste estudo, há uma diminuição do VPM, o que é aceito como reflexo de condições pró-inflamatórias e pró-trombóticas (GUZEL *et al.*, 2017).

MARCELLIN *et al.*, em 2017, observaram ausência de efeito adverso do uso em 955 pessoas fumantes de *Cannabis* (autorrelato de uso), nas contagens ou porcentagens de células T CD4 circulantes em pacientes vivendo com HIV-HCV. Eles concluíram que estudos imunológicos mais aprofundados são necessários para determinar se a *Cannabis* tem um efeito prejudicial nos níveis de CD4 nos pulmões e nas propriedades funcionais das células (MARCELLIN *et al.*, 2017).

Eles concluíram que estudos imunológicos mais aprofundados são necessários para determinar se a *Cannabis* tem um efeito prejudicial nos níveis de CD4 nos pulmões e nas propriedades funcionais das células (MARCELLIN *et al.*, 2017).

Em face as evidências encontradas nesta (RI), foi possível relatar que o uso da *Cannabis sativa* L. produziu alterações em nível de exames hematológicos, tanto em se tratando de células quanto em seus marcadores bioquímicos.

Alguns dos efeitos mencionados incluem aumento do hormônio T4 livre, podendo ser um indicativo de hipertireoidismo, e redução da lactato desidrogenase e TSH, que podem indicar hipotireoidismo.

Percebeu-se também um aumento na média de proteínas totais, podendo ser um sinal de desidratação; e redução do número de plaquetas, condição chamada de trombocitopenia, que pode ser um sinal de problema imunológico ou de outras condições como a anemia aplástica, leucemia e doenças autoimunes em pacientes que receberam doses altas do óleo de *Cannabis*.

O uso de *Cannabis* também foi associado a efeitos hepatoprotetores, anti-hipercolesterolêmicos e anti-inflamatórios, além de reduzir o acúmulo de ácido láctico

e melhorar as atividades das enzimas antioxidantes de defesa. No entanto, também foram observados efeitos negativos, como deterioração de células hematopoiéticas.

Os estudos revisados indicam que os canabinoides, especialmente o CBD, podem ser seguros e bem tolerados em pacientes com HIV. O uso de canabinoides também pode ter efeitos anti-inflamatórios, especialmente em monócitos envolvidos na neuroinflamação associada ao HIV. Estimou-se também que o uso de *Cannabis* pôde modular a resposta imune, conforme indicado pelos níveis séricos de proteína C-reativa.

A utilização de sementes de cânhamo em ratos demonstrou efeitos anti-hipercolesterolêmicos e normalizadores, prevenindo a toxicidade renal associada à hipercolesterolemia. Já a administração de extrato de água de folhas de cânhamo em camundongos mostrou-se capaz de regular o metabolismo do ácido láctico, diminuindo o acúmulo do ácido no sangue. Além disso, o extrato melhorou as atividades das enzimas antioxidantes de defesa, prevenindo danos irreversíveis aos tecidos. Por fim, os estudos também sugeriram que o cânhamo pode ter um papel antioxidante e anti-inflamatório plausível no tratamento de condições fisiopatológicas, incluindo a doença hepática gordurosa, reduzindo o estresse oxidativo, mediadores inflamatórios e marcadores bioquímicos da inflamação.

Com base nas alterações observadas nos valores dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, nesta RI não houve indicativo ou possibilidade de comprometimento nos diversos sistemas fisiológicos ao se utilizar a *Cannabis* em suas diversas formas de apresentação, visto que esses os resultados obtidos se mantiveram nos intervalos de referência.

## 6. CONCLUSÃO

Diante do crescente uso de substâncias a base de *Cannabis*, tanto para uso medicinal quanto recreacional, os dados obtidos nesse estudo comprovam a importância do tema escolhido nessa RI.

Foram observados artigos com alterações nos parâmetros de células do sangue (aumento: neutrófilos, monócitos, WBC, HCM, RDW, VCM, VPM; redução: plaquetas WPM e LYM%) e nos marcadores bioquímicos (aumento: T4 livre, AST, ALT; redução: lactato desidrogenase, TSH), valores esses que se mantiveram nos limites de referência.

Assim, foi observado nesta RI que o uso da *Cannabis sativa* L. influenciou tanto no aumento como na redução dos principais parâmetros bioquímicos e hematológicos, não sendo possível observar se o uso, em suas diversas formas de apresentações, pôde ocultar ou possibilitar o surgimento de alguma outra patologia.

Portanto, é importante ressaltar a necessidade de mais estudos para avaliar essas abordagens e fornecer mais informações para auxiliar na tomada de decisão clínica.

Em suma, a RI realizada neste estudo, proporcionou uma visão abrangente sobre o tema estudado e contribuiu para a ampliação do conhecimento na área, destacando a importância de pesquisas futuras para aprimorar a prática clínica.

Embora as pesquisas sobre o potencial terapêutico da *Cannabis* sejam promissoras, é necessário realizar novos estudos com abordagens metodológicas distintas para preencher as lacunas ainda existentes sobre os efeitos benéficos e/ou adversos associados ao uso da *C. sativa* L. e seus derivados, especialmente o delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o canabidiol (CBD).

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, D.I. *et al.* Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Ann Intern Med**;139:258–66, 2003.
- AGRAWAL, A. *et al.* Genome-wide association study identifies a novel locus for *Cannabis* dependence. **Mol Psychiatry**; 23(5):1293-1302, 2018.
- ALSHAARAWY, O.; ANTHONY J.C. *Cannabis* smoking and serum C-reactive protein: a quantile regressions approach based on NHANES 2005-2010. **Drug Alcohol Depend**;147:203-207, 2015.
- ALSHAARAWY, O. Total and differential white blood cell count in *Cannabis* users: results from the cross-sectional National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2016. **J Cannabis Res.**; 1:6, 2019.
- AMIN, M.H.T.; ALI, D.W. Pharmacology of medical *Cannabis*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s. l.], v. 1162, p. 151–165, 2019.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327\\_09\\_12\\_2019.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf); Acesso em 20/02/2023.
- BARCELOS; AQUINO. **Tratado de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- BERNARDO, W.M.; NOBRE, M.R.C.; JATENE, F.B. A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. **Rev Assoc Med Bras**; 50(1):1-9, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de apoio aos gestores do SUS**: organização da rede de laboratórios clínicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – 1. ed., 2.<sup>a</sup> reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_apoio\\_gestores.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_apoio_gestores.pdf); Acesso em 21/02/2023.
- BRIZOLA, J.; FANTIN, N. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. **Revista De Educação Do Vale Do Arinos - RELVA**, 3(2) (2017). <https://doi.org/10.30681/relva.v3i2.1738>.
- BOTELHO, L.L.R.; CUNHA,C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BRASIL. ANVISA. RDC nº 66 de 18 de março de 2006. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_66\\_2016\\_.pdf/e6f8f9cd-8046-4120-983c-42d3bf8c705e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_66_2016_.pdf/e6f8f9cd-8046-4120-983c-42d3bf8c705e); Acesso em: 20/02/2023.

BRASÍLIA, DF: PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 2019 Planalto. Lei nº 11.343 de 23 de agosto 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm); Acesso em: 20/02/2023.

BROOME, M.E. Integrative Literature Reviews for the Development of Concepts. In: Rodgers, B.L. and Knafl, K.A., Eds., *Concept Development in Nursing: Foundations, Techniques and Applications*, W. B. **Saunders Company**, Philadelphia, 231-250, 2000.

BRUX, H.; VOM DAHL, J.; HAAKE, H. Lactate Level and Clearance as Predictors of Neurologic Outcome After Cardiopulmonary Resuscitation. **Am J Crit Care**;32(2):81-91, 2023).

CAETANO, R. M. S. Influência de aspectos políticos e culturais no desenvolvimento de pesquisas que empregam o uso de canabinoides. **Monografia** (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia. Ouro Preto, p. 47, 2019.

CARVALHO, C.R.DE; FRANCO, P.L.C.; EIDT, I.; HOELLER, A. A., & WALZ, R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

CASARIN, S.T. *et al.* Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. **J. nurs. health.**

2020;10(n.esp.):e20104031. Disponível em:

<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/19924>; Acesso em: 14/03/2023.

CASTILLO-ARELLANO, J. *et al.* The polypharmacological effects of cannabidiol. **Molecules**. Apr 6;28(7):3271, 2023.

CAVALCANTE, R.O. *et al.* "A importância do exame hemograma completo no diagnóstico das doenças. **"Encontro de extensão, docência e iniciação científica"** (EEDIC) 8, 2021.

CHAO, C. *et al.* Recreational drug use and T lymphocyte subpopulations in HIV-uninfected and HIV-infected men. **Drug Alcohol Depend**;94:165, 2008.

COHEN, K.; WEIZMAN A, WEINSTEIN A. Positive and Negative Effects of *Cannabis* and Cannabinoids on Health. **Clin Pharmacol Ther**; 105(5):1139-1147, 2019.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **N. Engl. J. Med.** 376, 2011–2020, 2017.

DEVINSKY, O. *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. **Epilepsy Behav**; 86, 131–137, 2018.

DIAZ, G.; FELIX, H.; SCHEFFER, J.L.F.S. Perfil sangüíneo: ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional. **Simposio de Patologia Clínica Veterinária** (1.; 2003, Porto Alegre), 2003.

EL SOHLY, M. A. *et al.* Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, p. 1–36, 2017.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB: Biblioteconomia em Santa Catarina, Florianópolis, SC**: v. 21, n. 3, p. 550-563, agosto/novembro, 2016.

FLEMING, J.E.; LOCKWOOD, S. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. **Fed Pract.** 2017 Oct;34(10):33-36. PMID: 30766236; PMCID: PMC6370410, 2017.

FILEV, R. Cânabis como Terapia / Cannabis as Terapy **BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.)** ; 21(2): 142-158, dez. 2020.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O. TREVIZAN, M.A. REVISÃO SISTEMÁTICA: RECURSO QUE PROPORCIONA A INCORPORAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS NA PRÁTICA DA ENFERMAGEM. **Rev Latino-Am Enfermagem**;12(3):549-56, 2004.

GUZEL, D. *et al.* Alterations of the hematologic cells in synthetic cannabinoid users. **J Clin Lab Anal**; 31(6):e22131, 2017.

HOFFBRAND, Victor A.;MOSS, Paul A.H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. Tradução e revisão técnica : Renato Failace. 7 Edição. Porto Alegre: **Editora Artmed**, 2018.

HONÓRIO, K. M. *et al.* Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química Nova**, 29(Quím. Nova, 2006 29(2)), 318–325, 2006.

KAUR, S.; GARG, A.; KAUSHAL, N. Hempseed (*Cannabis sativa*) offers effective alternative over statins in ameliorating hypercholesterolemia associated nephropathy. **Clin Biochem**; 93:104-111, 2021.

KAUSHAL, N.; GUPTA, M.; KULSHRESHTHA, E. Hempseed (*Cannabis sativa*) lipid fractions alleviate high-fat diet-induced fatty liver disease through regulation of inflammation and oxidative stress. **Heliyon**; 6(7):e04422, (2020).

LIMA, Larissa, Calixto-Lima.; REIS, Nelzir Trindade. Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012.

LOWE, D.J.E. *et al.* *Cannabis* and mental illness: a review. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, 269(1), 107–120, (2019).

MACEDO, M.P. **Investigação sobre a origem geográfica de amostras de *Cannabis sativa* (Linnaeus) por meio de fragmentos de insetos associados à droga prensada: um estudo exploratório**. 2010. Dissertação de Mestrado. Dissertação apresentada à Universidade de Brasília. Brasília, 2010. Disponível em: [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/7417/1/2010\\_MarcosPatricioMacedo.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/7417/1/2010_MarcosPatricioMacedo.pdf); Acesso em 12/03/2023.

MARCELLIN, F. *et al.* No significant effect of *Cannabis* use on the count and percentage of circulating CD4 T-cells in HIV-HCV co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIH French cohort). **Drug Alcohol Rev**, v. 36, n. 2, p. 227-238, 2017.

MATOS, R.L.A. *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MBOUMBA B.R.S. *et al.* Safety and Tolerability of Oral Cannabinoids in People Living with HIV on Long-Term ART: A Randomized, Open-Label, Interventional Pilot Clinical Trial (CTNPT 028). **Biomedicines**;10(12):3168, 2022.

MILLER, I., *et al.* Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **Jama Neurol**. 2020, 77, 613–621.

NICULESCU, M. Optical method for improving the accuracy of biochemical assays. **E-Health and Bioengineering Conference**, pp. 381-385, 2017.

PANLILIO, L.V.; JUSTINOVA, Z. Preclinical Studies of Cannabinoid Reward, Treatments for *Cannabis* Use Disorder, and Addiction-Related Effects of Cannabinoid Exposure. **Neuropsychopharmacology**;43(1):116-141, 2018.

PAULA, Maria Caroline Estrela de. Discussão acerca da possibilidade de legalização do cultivo e produção da *Cannabis sativa* para o uso medicinal no Brasil. 2019. - **Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Jurídicas e Sociais - Direito)**. Centro de Ciências Jurídicas e Sociais, Universidade Federal de Campina Grande. - Sousa/PB - Brasil 2019.

PETRY, Luiza dos Santos. **Estudo analítico experimental e comparativo de amostras de maconha apreendidas no município de Santa Cruz do Sul-RS**. 2015. 61p. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Universidade de Santa Cruz do Sul. Santa Cruz do Sul.

PROCIUK, M. A. *et al.* The effects of dietary hempseed on cardiac ischemia/reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 11, n. 3, p. 198, 2006.

- PRESTER, L. *et al.* Effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on irinotecan-induced clinical effects in rats. **Chemico-biological Interactions**; 294:128-134, 2018.
- RAMOS, L. R.; OLIVEIRA, M. V.; SOUZA, C. I. Avaliação de variáveis pré-analíticas em exames laboratoriais de pacientes atendidos no Laboratório Central de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.56, p.1-8, 2020.
- RIBEIRO, José António Curral. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG\\_20204.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf); Acesso em 20/03/2023.
- RIZZO, M.D. *et al.* HIV-infected *Cannabis* users have lower circulating CD16+ monocytes and IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 levels compared with nonusing HIV patients. **AIDS**. 2018 Feb 20;32(4):419-429, 2018.
- ROMAN, Arlete Regina; FRIEDLANDER, Maria Romana. **Revisão Integrativa de Pesquisa Aplicada à Enfermagem**. Cogitare Enfermagem, [S.l.], v. 3, n. 2, 1998. ISSN 2176-9133. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44358>; Acesso em: 02 abr. 2023. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v3i2.44358>.
- ROTHER, E.T. Systematic literature review X narrative review. **Acta Paul Enferm**, v. 20, n. 2, p. v-vi, Feb. 2007.
- SILVEIRA, R.S. A compreensão do hemograma para profissionais não médicos. **AC&T - Academia de Ciência e Tecnologia**. v. 15020, p. 130, 2015.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>, 2010.
- SOUZA, M. O.; SOUZA, K. H. S.; TAVORA, J. A.; COSTA, E. R. G.; RESQUE, R. L.; GOMES, M. R. F.; DANTAS, D. S. Não conformidades em laboratórios clínicos de Macapá, Amapá, Brasil, com base na RDC nº 302/2005/ANVISA. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.56, p.1-11, 2020.
- STOLAR, O. *et al.* Medical *Cannabis* for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: An interim analysis of biochemical safety. **Front Pharmacol**; 13:977484, 2022.
- THIELE, E.A. *et al.*, *Cannabidiol* in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet**; 391, 1085–1096, 2018.
- URSI, E.S. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. Ribeirão Preto: **Universidade de São Paulo**, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.

VIDOT, D.C. *et al.* Brief Report: Hazardous *Cannabis* Use and Monocyte Activation Among Methamphetamine Users With Treated HIV Infection. **J Acquir Immune Defic Syndr.** Jul 1;81(3):361-364, 2019.

ZHU, J. *et al.* Anti-fatigue activity of hemp leaves water extract and the related biochemical changes in mice. **Food Chem Toxicol**;150:112054, 2021.

ZUARDI, A. W. History of *Cannabis* as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C. *Cannabis sativa*: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 51-52, 2010.

WALLACH, J. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 11<sup>a</sup>. ed. 2022.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. **J Adv Nurs.** 2005;52(5):546-53.