



Fitocanabidióides como adjuvante ao tratamento de processos algícos: uma revisão sistemática

Phytocannabinoids as an additive to the treatment of algic processes: a systematic review

Maria Helena Vieira Pereira Marques¹; Yan Carlos Gomes de Alencar¹, Déborah Alcântara Balduino da Nóbrega¹; Fernando Wanderley Xavier¹, Lara Virginia Lira Nogueira¹ e Milena Nunes Alves de Sousa²

RESUMO

Introdução: Muitas estratégias terapêuticas atuais são ineficazes devido à compreensão incompleta dos mecanismos envolvidos nas condições de dor crônica e neuropática, com isso, estudos sugerem que a *Cannabis* está sendo utilizada no tratamento dessas dores. **Objetivo:** Analisar, mediante revisão sistemática, se em pacientes com dores crônicas ou neuropáticas, o uso da *cannabis* associada ao tratamento convencional, quando comparada ao tratamento isolado, auxiliam na minimização do quadro algíco. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão Sistemática de Intervenção fundamentada na utilização de Ensaios Clínicos Randomizados. Os estudos foram avaliados através de diversos métodos de pesquisa e busca em bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE), Google Scholar e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). A pesquisa incluiu ligando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde em português: “dor crônica e neuropática” e “cannabis” ou “Canabidiol” e “tratamento convencional”. Esses descritores foram utilizados em associação com os operadores lógicos booleanos “AND”. As buscas resultaram em 376 artigos, dos quais 12 foram utilizados para a composição do estudo. **Resultados:** Ficou evidente que a *cannabis* é uma opção de tratamento coadjuvante, mostrando eficácia na terapia de dores crônicas e neuropáticas. Além disso, atua melhorando quadros em pacientes com câncer avançado que tem uma importância significativa para o levantamento de evidências que permitam a elaboração de alguns dados sobre dosagem e formulação de canabidiol especificamente. **Conclusão:** A *cannabis* pode ser considerada um forte adjuvante no tratamento da dor crônica e neuropática.

Palavras-chave: *Cannabis*; Canabidiol; Dor crônica; Dor neuropática.

ABSTRACT

Introduction: Many current therapeutic strategies are ineffective due to incomplete understanding of the mechanisms involved in chronic and neuropathic pain conditions, with this, studies suggest that Cannabis is being used in the treatment of these pains. **Objective:** To analyze, through a systematic review, whether in patients with chronic or neuropathic pain, the use of cannabis associated with conventional treatment, when compared to treatment alone, helps to minimize pain.

¹ Estudantes de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: mariamarques@med.fiponline.edu.br

² Doutora. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Methodology: This is a Systematic Review of Intervention based on the use of Randomized Clinical Trials. The studies were evaluated using several research methods and searches in electronic databases: Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine of the United States of America (MEDLINE), Google Scholar and Physiotherapy Evidence Database (PEDro). The research included linking the following Health Science Descriptors in Portuguese: “chronic and neuropathic pain” and “cannabis” or “Cannabidiol” and “conventional treatment”. These descriptors were used in association with the Boolean logical operators “AND”. The searches resulted in 376 articles, of which 12 were used for the composition of the study. **Results:** It was evident that cannabis is an adjunctive treatment option, showing efficacy in the therapy of chronic and neuropathic pain. In addition, it works to improve conditions in patients with advanced cancer, which is of significant importance for the collection of evidence that allows the elaboration of some data on the dosage and formulation of cannabidiol specifically. **Conclusion:** Cannabis can be considered a strong adjunct in the treatment of chronic and neuropathic pain.

Key words: *Cannabis*; Cannabidiol; Chronic pain; Neuropathic pain.

INTRODUÇÃO

A dor crônica é um problema corriqueiro, multifatorial, complexo e angustiante, que tem um grande impacto na sociedade e nos indivíduos. Apresenta-se comumente como resultado de uma lesão ou doença; no entanto, é uma condição separada por si só, não apenas um sintoma de acompanhamento de outras doenças (SEE *et al.*, 2019)

A característica principal da dor crônica é a hipersensibilidade nociceptiva persistente, experimentada pelos pacientes como uma redução acentuada nos limiares necessários para induzir a dor, de modo que estímulos inofensivos causam dor (alodinia), e um aumento das respostas a estímulos nocivos no local da dor, lesão (hiperalgesia primária) e tecidos circundantes (hiperalgesia secundária). A dor crônica é frequentemente resultado de dano tecidual periférico e inflamação persistente (dor inflamatória), ou de adaptações patológicas no sistema nervoso periférico ou central (dor neuropática) (DESCALZI *et al.*, 2015).

A dor neuropática consiste em uma sensibilização periférica e central. A sensibilização periférica é uma responsividade aumentada e um limiar reduzido a estímulos nervosos aferentes. Após ocorrer uma lesão ou dano celular na área, uma resposta exacerbada é criada após a liberação de muitos neuropeptídeos por nociceptores. A sensibilização central é semelhante, com aumento da responsividade no sistema nervoso central, que está associada a um baixo limiar de dor. A sensibilidade dos neurônios de transmissão da dor é aumentada para vários estímulos periféricos, incluindo a pressão mecânica (LAGAS *et al.*, 2021).

Muitas estratégias terapêuticas atuais são ineficazes devido à compreensão incompleta dos mecanismos envolvidos nas condições de dor crônica e neuropática. O desenvolvimento e a manutenção da dor crônica envolvem alterações de longo prazo em múltiplas áreas do sistema nervoso central (SNC), caracterizadas por adaptações nos níveis celular e molecular (DESCALZI *et al.*, 2015).

Para Hill (2017), o tratamento da dor crônica é a razão mais citada para o acesso a medicamentos à base de *cannabis* medicinal nos países ocidentais. Atualmente, o uso medicinal mais prevalente da *cannabis* é para o tratamento da dor crônica. Evidências crescentes mostram que a *cannabis* pode ser segura e eficaz para dor crônica refratária. No entanto, o mecanismo cerebral subjacente a esse efeito analgésico permanece desconhecido (WEIZMAN *et al.*, 2018; LIMEIRA; NOGUEIRA; SOUSA, 2021; MOREIRA; SOUSA, 2021; LUCENA; TIMÓTEO; SOUSA, 2022).

Os possíveis usos de medicamentos à base de *cannabis* incluem fumar flores de *cannabis*, vaporização de formulações de óleo, vaporização líquidos etanoicos, vaporização de ervas secas,

administração oro-mucosa ou ingestão oral de extratos de *cannabis* ou comestíveis (HUESTIS, 2017).

De acordo com Van de Donk (2018), os canabinóides ou especificamente os fitocannabinóides, são os principais componentes químicos ativos da planta de *cannabis*. Eles exibem a maioria de seus efeitos farmacológicos por meio de receptores acoplados à proteína G canabinóide tipo 1 (CB 1) e tipo 2 (CB 2). Os receptores CB 1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central, enquanto os receptores CB 2 são encontrados principalmente nas células imunes. Esses receptores fazem parte do sistema endocanabinóide, um sistema biológico modulador que influencia a atividade de diferentes neurotransmissores com seus próprios ligantes, os endocanabinóides, como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol. Quanto à *cannabis*, seu principal canabinóide é o $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC), um agonista parcial do receptor CB 1, que produz uma variedade de efeitos, incluindo cognição e função motora alteradas, analgesia e efeitos psicotrópicos.

Objetivou-se analisar, mediante revisão sistemática, se em pacientes com dores crônicas ou neuropáticas, o uso da *cannabis* associada ao tratamento convencional, quando comparada ao tratamento isolado, auxiliam na minimização do quadro álgico.

MÉTODO

Foi realizada uma Revisão Sistemática de Intervenção/Tratamento de Ensaio Clínico randomizados (ECRs), pois se assegura uma avaliação e exemplificação de causa-efeito entre um conjunto de variantes a respeito da intervenção analisada (SHARMA; SRIVASTAV; SAMUEL, 2020), o que pode demonstrar a possibilidade de uma terapia alternativa para prática clínica.

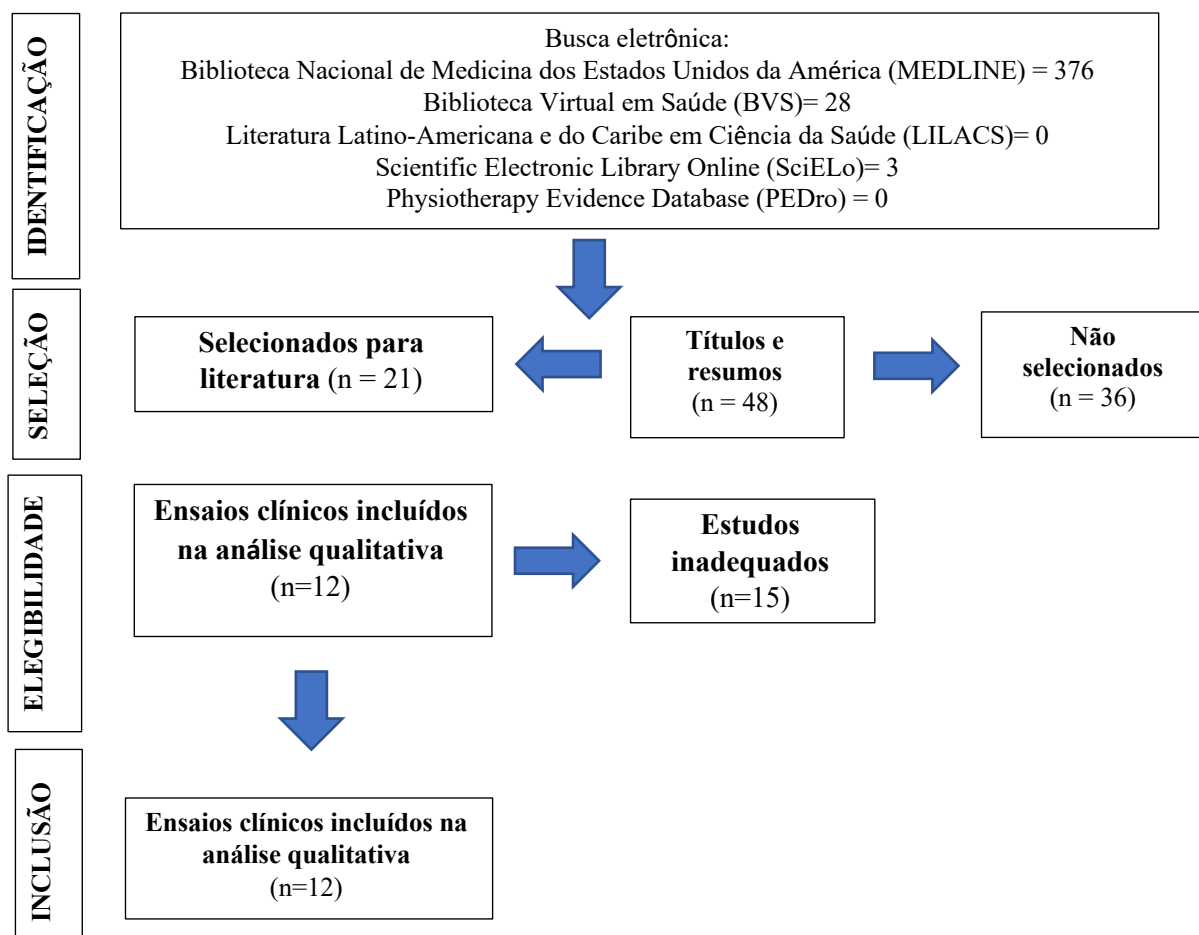
O primeiro passo executado foi a formulação do acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*/desfecho), um plano proposto pela Prática Baseada em Evidência: “Em pacientes com dores crônicas ou neuropáticas, o uso da *cannabis* associada ao tratamento convencional, quando comparada ao tratamento convencional isolado, auxiliam na minimização do quadro álgico? Desta maneira, P = pacientes com processos álgicos crônicos e neuropáticos; I = fitocanabinóides como adjuvantes ao tratamento convencional; C = tratamento convencional; e O = efetividade do quadro.

Os estudos foram selecionados a partir da busca eletrônica na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE), Google Scholar e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). As pesquisas nas bases de dados eletrônicas totalizaram em 376 artigos e foi mediada pelos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português: “dor crônica e neuropática” e “cannabis” ou “Canabidiol” e “tratamento convencional”. Esses DeCS foram utilizados em associação mediante operador lógico booleano *AND*. Para filtrar os estudos selecionados, só foram adicionadas publicações dos últimos dez anos, ECRs e estudos em que a população eram maiores de 18 anos e portadores de dor crônica ou neuropática, de variadas etiologias, os quais estavam em busca de um tratamento adjuvante. Foram excluídas pesquisas duplicadas.

A triagem dos estudos que foi realizada por cinco autores. Inicialmente foram selecionados apenas artigos de acordo com título e o resumo. Posteriormente foi realizada análise completa dos estudos selecionados anteriormente e filtrada a amostra final a partir dos critérios de elegibilidade. Esta etapa contemplou o consenso entre os revisores, resultando em 12 artigos validados.

Na figura 1, encontra-se o fluxograma dos artigos que foram inclusos após a aplicação dos critérios inclusão e exclusão, seguindo a recomendação do *Prisma Statement*, tendo assim uma melhor efetividade em busca de uma melhor qualidade dos relatos de revisão sistemática (GALVÃO; PANSANI; HARRAD; 2015).

Figura 1: Fluxograma das etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem o estudo conforme a recomendação PRISMA



Fonte: Autoria própria, 2022.

A qualidade Metodológica foi avaliada de acordo com os itens da escala de Jadad, na qual ajuda a validar a qualidade da fonte consultada. Para Jadad *et al* (1996), o objetivo deste instrumento é avaliar a qualidade, definida como a probabilidade de o estudo gerar resultados imparciais e abordar a “verdade terapêutica”. Também sendo descrito como “qualidade científica”. Também objetiva-se observar a relevância clínica da questão abordada, análise de dados e apresentação. Buscando através de cinco perguntas avaliar os critérios de randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento. Cada estudo resulta em uma pontuação que varia de 0 a 5, sendo pontuações menores ou iguais a 3 avaliados como alto risco de viés. Dessa maneira, cada item recebe um ponto para resposta “SIM” e zero para resposta “NÃO”.

RESULTADOS

Esse estudo de Revisão Sistemática foi composto por 10 artigos de (ECRs), sendo que dois destes eram estudos piloto. É possível ainda, observar que existe uma predominância significativa de publicações dos casos na França e Israel. E um maior número de estudos na Europa em detrimento das Américas (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores (Ano)	País	Título
Poli <i>et al.</i> (2018)	Itália	Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial
Van de Donk <i>et al.</i> (2019)	Holanda	An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia
Almog <i>et al.</i> (2020)	Israel	The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial
Weizman <i>et al.</i> (2018)	Reino Unido	Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity
Bom <i>et al.</i> (2018)	Austrália	Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD)
Abrams <i>et al.</i> (2020)	Califórnia	Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial
Chaves <i>et al.</i> (2020)	Brasil	Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial
Naftali <i>et al.</i> (2021)	Israel	<i>Cannabis</i> is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial
Joshua <i>et al.</i> (2021)	Israel	Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response.
Almog <i>et al.</i> (2020)	França	The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.
Wilsey <i>et al.</i> (2013)	EUA	Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain
Wallace <i>et al.</i> (2015)	EUA	Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

Para a categorização metodológica dos artigos incluídos na revisão, foi necessária a análise criteriosa dos grupos estudados e a forma da intervenção realizada em cada ensaio clínico. Portanto, 60% dos pacientes são portadores de dor crônica isolada e 40% dos pacientes possuíam dor crônica associada a diagnósticos pré-estabelecidos tais como câncer e fibromialgia (Quadro 2).

O tamanho da amostra nos estudos se mostrou bastante heterogêneo, chamando a atenção para o ensaio clínico realizado em Israel que usou uma amostra de 1045 participantes que foram acompanhados por 12 meses, e foi coletado o relato do nível de dor semanal durante o tratamento.

Um total de 144 pacientes portadores de câncer participaram de ECR (Quadro 2) em que, sabendo que o uso de *cannabis* para controle de sintomas continua a ser uma questão atual na medicina, e este estudo é o primeiro ensaio randomizado controlado por placebo para avaliar a eficácia dos canabinóides em pacientes com câncer avançado tem uma importância significativa para o levantamento de evidências que permitam a elaboração de alguns dados sobre dosagem e formulação de canabidiol (CBD) especificamente.

Quadro 2: Caracterização metodológica dos doze artigos selecionados.

Autores (Ano)	Grupo Analisado	Terapêutica Aplicada	Amostra
Poli <i>et al.</i> (2018)	Pacientes com diferentes quadros de dor crônica	Tratados com decocção de <i>Cannabis Flos</i> 19% por 12 meses, além da terapia farmacológica	338
Van de Donk <i>et al.</i> (2019)	Pacientes com dor crônica com fibromialgia	Uso de canabinóides inalados em pacientes com dor crônica	20
Almog <i>et al.</i> (2020)	Pacientes com dor crônica	Uso de canabinóides inalados em pacientes com dor crônica	150
Weizman <i>et al.</i> (2018)	Pacientes com dor neuropática radicular crônica	As avaliações da dor e as varreduras funcionais do cérebro em estado de repouso foram realizadas no início e após a administração sublingual de THC	15
Bom <i>et al.</i> (2018)	Pacientes com câncer avançado	Resultados de eficácia e segurança de uma dose titulada de CBD (formulação de 100 mg/mL, faixa de dose de 50 mg a 600 mg por dia) com placebo	144
Abrams <i>et al.</i> (2020)	Pacientes com dor crônica internados em um único centro de pesquisa clínica para pacientes internados por 2 estadias separadas de 5 dias de agosto de 2014 a abril de 2017	Os participantes inalaram <i>cannabis</i> vaporizada (4,4% Δ -9-tetrahydrocannabinol a 4,9% canabidiol) 3 vezes ao dia ou <i>cannabis</i> placebo vaporizado	34
Chaves <i>et al.</i> (2020)	Pacientes do sexo feminino com fibromialgia	Uso de um óleo de <i>cannabis</i> rico em THC (24,44 mg/mL de THC e 0,51 mg/mL de canabidiol)	17
Naftali <i>et al.</i> (2021)	Pacientes com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa	Os pacientes receberam cigarros contendo 0,5 g de flores secas de <i>cannabis</i> com 80 mg de tetrahydrocannabinol (THC) ou cigarros placebo por 8 semanas.	32
Aviran <i>et al.</i> (2021)	Pacientes com dor crônica, licenciados para usar MC em Israel	Os pacientes relataram intensidade média semanal da dor (desfecho primário) e sintomas relacionados antes e em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o início do tratamento com MC.	1.045
Almog <i>et al.</i> (2020)	Pacientes com dor neuropática / síndrome da dor regional complexa (CRPS)	Pacientes receberam uma única inalação de Δ 9 - THC 0,5 mg, 1 mg ou placebo.	27
Wilsey <i>et al.</i> (2013)	Pacientes com dor neuropática central e periférica	Foram submetidos a um procedimento padronizado para inalação de dose média (3,53%), dose baixa (1,29%) ou <i>cannabis</i> placebo com o desfecho primário sendo a intensidade da dor VAS	39
Wallace <i>et al.</i> (2015)	Pacientes com neuropatia periférica diabética dolorosa	Cada participante foi exposto a 4 sessões de dose única de placebo ou a doses baixas (1% de tetrahydrocannabinol [THC]), médias (4% THC) ou altas (7% THC) doses de <i>cannabis</i>	16

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

Na leitura dos artigos selecionados, foi possível selecionar os principais resultados, a qual na maioria dos estudos escolhidos mostrou-se que foi efetiva as melhorias variáveis em relação à dor nos pacientes que evoluem de forma crônica com o sintoma, independente da causa base ou forma de administração do composto obtido da *cannabis*, como demonstra o quadro 3.

Quadro 3: Principais achados da RS.

N	Autores (Ano)	Principais Resultados
1	Poli <i>et al.</i> (2018)	Sugere que a Cannabiterapia, como coadjuvante da terapia analgésica tradicional, pode ser uma ferramenta eficaz para tornar mais eficaz o manejo da dor crônica e suas consequências na dimensão funcional e psicológica.
2	Van de Donk <i>et al.</i> (2019)	Este estudo experimental mostra o comportamento complexo de canabinóides inalados em pacientes com dor crônica com apenas pequenas respostas analgésicas após uma única inalação.
3	Almog <i>et al.</i> (2020)	Este ensaio de viabilidade demonstrou que um inalador de <i>cannabis</i> dosimetrado forneceu doses precisas e baixas de THC, produziu um efeito analgésico seguro e dependente da dose em pacientes com dor neuropática/síndrome da dor regional complexa (CRPS).
4	Weizman <i>et al.</i> (2018)	Esses resultados sugerem que o ACC e DLPFC, 2 grandes áreas de modulação cognitivo-emocional, e suas conexões com áreas somatossensoriais, estão funcionalmente envolvidos no efeito analgésico do THC na dor crônica.
5	Bom <i>et al.</i> (2018)	Este estudo fornecerá à comunidade médica evidências para apresentar aos pacientes que desejam acessar a <i>cannabis</i> medicinal para seus sintomas relacionados ao câncer.
6	Abrams <i>et al.</i> (2020)	Este ensaio clínico randomizado descobriu que, em comparação com placebo vaporizado, a <i>cannabis</i> vaporizada não reduziu estatisticamente significativamente a dor e os sintomas associados, exceto interferência no humor, em pacientes com DF com dor crônica.
7	Chaves <i>et al.</i> (2020)	Os fitocannabinóides podem ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para reduzir os sintomas e aumentar a qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia.
8	Naftali <i>et al.</i> (2021)	O tratamento de curto prazo com <i>cannabis</i> rica em THC induziu remissão clínica e melhorou a qualidade de vida em pacientes com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa.
9	Aviram, <i>et al.</i> (2021)	Este estudo prospectivo fornece mais evidências para os efeitos do MC na dor crônica e sintomas relacionados, demonstrando uma melhora geral leve a moderada em longo prazo das medidas testadas e identificando possíveis preditores para o sucesso do tratamento .
10	Almog, <i>et al.</i> (2020)	Este ensaio de viabilidade demonstrou que um inalador de <i>cannabis</i> dosimetrado forneceu doses precisas e baixas de THC, produziu um efeito analgésico seguro e dependente da dose em pacientes com dor neuropática/síndrome da dor regional complexa (CRPS).
11	Wilsey <i>et al.</i> (2013)	A <i>cannabis</i> vaporizada, mesmo em doses baixas, pode apresentar uma opção eficaz para pacientes com dor neuropática resistente ao tratamento.
12	Wallace <i>et al.</i> (2015)	Este pequeno estudo controlado por placebo de <i>cannabis</i> inalada demonstrou uma redução dependente da dose na dor da neuropatia periférica diabética em pacientes com dor refratária ao tratamento. Isso adiciona evidências preliminares para apoiar mais pesquisas sobre a eficácia dos canabinóides na dor neuropática.

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

No quadro 4, foi realizada uma avaliação da qualidade dos estudos de acordo com os critérios da escala de Jadad. Percebeu-se, a partir do escore atribuído mediante adequações aos atributos da escala, 60% (n=7) dos artigos selecionados apresentou baixo risco de viés (score >3).

Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa.

Autores (Ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e adequada?	Houve comparação e resultados?	As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	Total
Poli <i>et al.</i> (2018)	1	0	1	1	3
Van de Donk <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	1	4
Almog <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	4
Weizman <i>et al.</i> (2018)	1	1	1	1	4
Bom <i>et al.</i> (2018)	1	1	1	0	3
Abrams <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	1	3
Chaves <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	0	2
Naftali <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	4
Aviram, <i>et al.</i> (2021)	1	0	0	0	1
Almog, <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	4
Wilsey <i>et al.</i> (2013)	1	1	1	1	4
Wallace <i>et al.</i> (2015)	1	1	1	1	4

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados permitiu validar a relevância do uso da *Cannabis*, como sendo uma terapia que contribui em vários aspectos para o tratamento da dor crônica. A *cannabis* medicinal deve ser conceituada como um grupo de agentes farmacológicos derivados da subespécie do gênero de plantas com flores *Cannabis* distribuídas aos pacientes com a intenção de aliviar um sintoma ou condição. A *cannabis* medicinal pode ser administrada de várias maneiras (inalada, ingerida ou aplicação tópica na pele ou mucosa bucal) e não se refere a uma variedade específica, modo de administração ou dosagem (JO; HURT, 2018).

A dor crônica não é uma condição fácil de tratar e representa um problema generalizado, especialmente em ambiente hospitalar. O uso da *Cannabis*, como adjuvante ao tratamento analgésico tradicional, reduz a intensidade da dor, melhora a funcionalidade diária e permite uma redução nos sintomas de ansiedade e depressão (POLI *et al.*, 2018). Krebs *et al.* (2018) afirmaram que o tratamento convencional, com fármacos opioides, não foi superior ao tratamento com medicamentos não opioides para melhorar a função relacionada à dor crônica de moderada a intensa ao longo de 12 meses.

Para Van de Donk *et al.* (2018), nos últimos anos, a *cannabis* tornou-se cada vez mais popular para uso médico. Atualmente, um número crescente de países legalizou ou planeja legalizar a *cannabis* para fins medicinais. As ações terapêuticas do THC e CBD incluem uma capacidade de atuar como analgésicos, antieméticos, agentes anti-inflamatórios, compostos anticonvulsivos e como agentes protetores na neurodegeneração (AMIN; ALI, 2019).

Para Almog *et al.* (2020), a farmacocinética do THC varia em função de sua via de administração. A assimilação pulmonar do THC inalado causa um rápido início de analgesia, produzindo um meio eficaz e seguro. E, de acordo com Bom *et al.* (2018), a *cannabis* contém mais

de 500 compostos bioativos, incluindo mais de setenta canabinóides diferentes. Os principais canabinóides são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Acredita-se que o THC seja o principal componente psicoativo dos canabinóides. Os benefícios potenciais do THC podem incluir controle da dor, melhora da náusea e relaxamento dos músculos com potenciais efeitos colaterais, incluindo psicose, sedação e intoxicação. O CBD não é intoxicante e, em animais, demonstrou alguns benefícios na ansiedade, psicose, inflamação, epilepsia e demonstrou efeitos neuroprotetores.

Além do efeito farmacocinético e analgésico de dose-resposta, as análises sugeriram que os efeitos desejados e indesejados da *cannabis* podem ser controlados, fornecendo doses baixas e precisas em cada inalação. Efeitos colaterais neurocognitivos, como aprendizado, memória e déficits psicomotores, são dose-dependentes e podem aparecer em doses baixas, mas são bem tolerados e auto-resolvidos (ALMOG *et al.*, 2020).

O uso da *cannabis* medicinal no tratamento da dor neuropática possui resultados semelhantes às farmacoterapias atuais. As evidências indicam a segurança e a eficácia da vaporização de *cannabis* de curta duração e baixa dose e entrega na mucosa oral para o tratamento da dor neuropática. Sendo evidenciado que a *cannabis* medicinal pode ser tão tolerável e eficaz quanto os atuais agentes neuropáticos; no entanto, são necessários mais estudos para determinar os efeitos em longo prazo do uso de *cannabis* medicinal (LEE *et al.*, 2018).

A analgesia fornecida pela *cannabis* foi associada à redução da conectividade funcional do córtex sensorio-motor relacionada à dor crônica e neuropática. Além disso, a conectividade funcional pré-tratamento previu a extensão do alívio da dor. Sugerindo que a analgesia de subprodutos da *cannabis*, utilizados na dor crônica é mediada por áreas cerebrais subjacentes ao processamento afetivo da dor, bem como pela modulação da dor supraespinhal, potencialmente abordando um desequilíbrio na dinâmica do processamento da dor que ocorre em estados de dor crônica (WEIZMAN *et al.*, 2018).

Além da analgesia em determinados casos, a *cannabis* inalada através de um dispositivo em que contém 4,9% de CBD e 4,4% de THC em um vaporizador, também apresenta resultados satisfatórios em relação à opioides, no estudo da eficácia de seu tratamento para a interferência de humor em pacientes com Doença Falciforme (ABRAMS *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado com mulheres moradoras de um bairro de baixo perfil socioeconômico e alta incidência de violência no Brasil, o óleo de *cannabis* rico em THC (24,44 mg/mL de THC e 0,51% de CBD) mostrou melhora significativa no Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ) nos escores “sentir-se bem”, “dor”, “fazer trabalho” e “fadiga”, sem efeitos adversos intoleráveis. Podendo ser uma terapia de baixo custo para diminuir sintomas, aumentando a qualidade de vida de pessoas com baixas condições financeiras e sociais (CHAVES *et al.*, 2020).

De acordo com Wilsey *et al.* (2013), medicamentos ativos do estudo a base de *cannabis*, proporcionaram reduções estatisticamente significativas de 30% na intensidade da dor quando comparados ao placebo. Os resultados obtidos são semelhantes em magnitude a estudos anteriores de neuropatias sensoriais dolorosas associadas ao HIV, avaliando a *cannabis* fumada, e estão na faixa de dois anticonvulsivantes comumente usados na terapia convencional para tratar a dor neuropática que são pregabalina e gabapentina. Além disso, como salientado foi constatado que a *cannabis* é superior aos resultados obtidos para amitriptilina e mexiletina.

Wallace (2015) corrobora acerca da eficácia potencial da *cannabis* e mostram que uma dose média (3,5% THC) é tão eficaz quanto à dose alta (7% THC) para dores crônicas. Em relação à dor neuropática, apenas doses altas de THC superaram o placebo.

No tratamento de doenças entéricas como a colite ulcerativa - doença intestinal inflamatória e crônica- os estudos controlados no uso de *cannabis* para tratamento são poucos, mas se mostram eficazes em curto prazo, aumentando a remissão clínica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O índice de Lichtiger melhorou de 10,9 para 5, porém não mostrou melhora anti-inflamatória no escore endoscópico (NAFTALI *et al.*, 2021).

Efeitos satisfatórios em longo prazo na dor crônica de diferentes causas também são vistos em estudos, demonstrando melhora geral em 12 meses, ao diminuir a intensidade média da dor da linha de base em 20%, além de identificar preditores para sucesso do tratamento. (AVIRAM *et al.*, 2021).

Apesar dos vários benefícios atribuídos às propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras dos canabinóides, ainda existem áreas significativas de incerteza quanto ao seu uso em muitos campos da medicina, sendo necessários estudos clínicos mais extensos sobre os mecanismos e a utilidade clínica da *cannabis* e derivados em várias doenças e seus efeitos colaterais a longo prazo (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2019).

Tomando como base a escala de Jadad, demonstrada nos resultados, verificou-se que 60% dos estudos apresentaram baixo risco de viés, sendo considerado promissor o uso de *cannabis* no tratamento da dor crônica e neuropática. Entretanto, vale ressaltar que há falta de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e bem controlados para fornecer clareza sobre a eficácia do THC ou do CBD como terapêutica.

Por fim, as limitações deste estudo consistiram em um reduzido número de trabalhos sobre o tema após a aplicação de critérios de seleção para elaboração deste estudo. Entretanto, é um tema de elevada relevância para a terapêutica médica, sendo os fitocanabidióides uma alternativa ao tradicional tratamento medicamentoso, contribuindo assim para o tratamento dos processos álgicos crônicos e neuropáticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor crônica e a dor neuropática não são condições fáceis de serem tratadas e representam um grande problema nas diversas esferas sociais. O uso da $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC), enquanto alternativa terapêutica, contribui em vários aspectos para o tratamento destas dores, como a funcionalidade diária e, também, para a diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade.

Assim, a Cannabis tornou-se cada vez mais aceita para uso médico. Com isso, um número crescente de países legalizou ou planeja legalizar a Cannabis para fins medicinais.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, D. I. *et al.* Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, v. 3, n. 7, p. 183-194, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10874>

ALMOG, S. *et al.* The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **European journal of pain**, v. 24, n.8, p. 1505–1516, 2020. <https://doi.org/10.1002/ejp.1605>

AMIN, M.R. *et al.* Pharmacology of Medical Cannabis. **Adv Exp Med Biol.**, v. 16, n. 3, p.1162:151-165, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8

AVIRAM, J. *et al.* Medical cannabis treatment for chronic pain: outcomes and prediction of response. **European Journal of Pain**, v. 25, n. 2, p. 359-374, 2021.

CHAVES, C. *et al.* Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain medicine (Malden, Mass.)**, v. 21, n.10, p. 2212–2218, 2020. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>

DESCALZI, G. *et al.* Mecanismos epigenéticos da dor crônica. **Trends Neuroscience**, v. 38, n. 9, p. 237-246, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tins>.

GALVÃO T. F.; PANSANI T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação prisma. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015. doi: 10.5123/S1679-49742015000200017

GOOD, P. *et al.* Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). **BMC palliative care**, v. 18, n. 1, p.110. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12904-019-0494-6>

GÜL, Ş. K. *et al.* Duloxetina e pregabalina na dor neuropática de pacientes com câncer de pulmão. **Comportamento do Cérebro**, v. 10, n. 3, p. 527, 2020. <https://doi.org/10.1002/brb3.1527>

HILL, K. P. *et al.* Cannabis e dor: uma revisão clínica. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, p. 96–104, 2017.

HUESTIS, M. A. *et al.* Caracterização da fase de absorção do fumo de cannabis. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**, v. 52, n. 1, p.31-41, 2017.

JADAD, A. R., *et al.* Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, p. 1-12, 1996.

JO, E. *et al.* Medical Cannabis. **Mayo Clin Proc.**, v. 93, n. 12, p. 1842-1847, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.005>

KREBS, E. E. *et al.* Efeito de medicamentos opióides versus não opióides na função relacionada à dor em pacientes com dor crônica nas costas ou dor na osteoartrite do quadril ou joelho: o ensaio clínico randomizado **Space Jama**, v. 319, n. 9, p. 872-882. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>

LAGAS, I. F. *et al.* Are pain coping strategies and neuropathic pain associated with a worse outcome after conservative treatment for Achilles tendinopathy? A prospective cohort study. **Journal of science and medicine in sport**, v. 24, n. 9, p. 871–875, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2021.04.001>

LEE G. *et al.* Medical Cannabis for Neuropathic Pain. **Current Pain Headache Reports**, v. 22, n.1, p. 8, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0658-8>

LIMEIRA, R. B. P.; NOGUEIRA, R. B. S. S.; SOUSA, M. N. A. O uso da cannabis sativa no tratamento da doença de alzheimer. **Acadêmico mundo**, v. 9, p. 1-15, 2021. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1JFjVgxCjVyNILS2xYXX3-uWzLMtNjh8e/view>. Acesso em: 10 jun. 2022.

LUCENA, L. R. T.; TIMÓTEO, P. A. D.; SOUSA, M. N. A. Avaliação do tratamento da fibromialgia: a terapia com canabinoides. **Contemporânea - Revista de Ética e Filosofia Política**, v. 2, p. 122-136, 2022.

MOREIRA, E. M. F.; SOUSA, M. N. A. Uso terapêutico da cannabis sativa para o tratamento de doenças. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 6, p. 292-301, 2021.

NAFTALI, T. *et al.* Cannabis is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial. **PloS one.**, 16, n. 2, p.346, 2021.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246871>

POLI, P. *et al.* Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. **La Clinica terapêutica**. Roma. v. 169, n.3, p.102–107, 2018. <https://doi.org/10.7417/T.2018.2062>

SARZI-PUTTINI, P. *et al.* Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? **Expert Rev Clin Immunol.**, v. 15, n. 10, p.1019-1032, 2019.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2019>

SEE, M. *et al.* Dor crônica: uma revisão de sua epidemiologia e fatores associados em estudos de base populacional. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 2, p. 273-283, 2019.
<https://doi.org/10.1016>

SHARMA, N.; SRIVASTAV, A. K.; SAMUEL, A. J. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais-importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 3, p. 114, 2020.

VAN DE DONK, T. *et al.* An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. **Pain**, v. 160, n. 4, p. 860–86, 2019. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>

WALLACE, M. S. *et al.* Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. **The journal of pain**, v. 16, n.7, p. 616-27, 2015. <https://doi.org/110.1016/j.jpain.2015.03.008>

WEIZMAN, L. *et al.* Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. **Neurology**, v. 91, n.14, p. 1285–1294, 2018.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006293>

WILSEY, B. *et al.* A cannabis vaporizada em baixa dose melhora significativamente a dor neuropática. **Journal of Pain**, v. 14, n. 2, p. 136-48, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.009>