

Uso de *Cannabis* para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática

Use of *Cannabis* for chronic pain treatment: a systematic review

Uso de *Cannabis* para el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

Recebido: 05/02/2022 | Revisado: 10/02/2022 | Aceito: 13/02/2022 | Publicado: 21/02/2022

Gabriel Ferreira Setton Matias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1998-3823>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: gabrielsetton04@gmail.com

Maria Adriely Cunha Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-2253>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: mariaadrielycunha@hotmail.com

Tiago Almeida Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3578-2658>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: tialmeidac@gmail.com

Mariana Soares Faria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9963-6452>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: marianasfaria.msf@gmail.com

Isabella Bittencourt Oliveira Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3558-7537>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: isabella.bittencourt@souunit.com.br

Alejandra Debbo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7743-5921>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: aledebbo@hotmail.com

Resumo

Este estudo visa avaliar o uso de *Cannabis* medicinal para tratamento da dor, analisando tópicos como melhora da dor e efeitos colaterais. Trata-se de uma revisão sistemática realizada através das bases SciELO, LILACS e Medline/PubMed com estudos observacionais publicados nos últimos 5 anos. No total, foram encontrados 13.910 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e de exclusão restaram 18 estudos para compor a base de dados. Foram analisados 7.389 pacientes, com predomínio do sexo feminino (n=3.623). A dor crônica foi a mais mencionada nos estudos (n=1.492 casos), seguida pela dor neuropática (n=870 casos) e pela dor pós lesão/trauma (n=794 casos). Em 10 estudos, com uma amostra de 4.611 pacientes, 3.579 (77,62%) relataram melhora do nível de dor após iniciar uso de *Cannabis*. Outros benefícios desse tratamento foram a melhora do sono, redução do consumo de opioides e melhora da qualidade de vida. Para dores crônicas refratárias ou de baixa resposta ao tratamento convencional, o uso da *Cannabis* é uma boa opção, visto que é capaz de aliviar a dor, assim como seus sintomas associados, o que traz melhora na qualidade de vida do paciente e também reduz o uso de opioides.

Palavras-chave: *Cannabis*; Dor crônica; Maconha medicinal.

Abstract

This study aims to assess the use of medicinal *Cannabis* for donor treatment, analyzing topics such as better donor and collateral effects. It is a systematic review carried out through the SciELO, LILACS and Medline/PubMed databases with observational studies published in the last 5 years. Not total, forams found 13,910 items, after applying the criteria of inclusion and exclusion subtract 18 studies to compare based on data. Forams analyzed 7,389 patients, with a predominance of the female sex (n=3,623). Chronic pain was the most mentioned in the studies (n=1,492 cases), followed by neuropathic pain (n=870 cases) and pain after injury/trauma (n=794 cases). In 10 studies, with a sample of 4,611 patients, 3,579 (77.62%) reported an improvement in their sleep level after starting *Cannabis* use. Other benefits of this treatment were improved sleep, reduced use of opioids, and improved quality of life. For chronic refractory or low response to conventional treatment, the use of *Cannabis* is a good option, since it is capable of relieving pain, as well as its associated symptoms, or that it improves the quality of life of the patient and also reduces the opioid use.

Keywords: *Cannabis*; Chronic pain; Medical marijuana.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo evaluar el uso del *Cannabis* medicinal para el manejo del dolor, analizando temas como la mejora del dolor y los efectos secundarios. Esta es una revisión sistemática realizada a través de las bases de datos SciELO, LILACS y Medline/PubMed con estudios observacionales publicados en los últimos 5 años. En total fueron encontrados 13.910 artículos, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 18 estudios para componer la base de datos. Se analizaron un total de 7.389 pacientes, con predominio del sexo femenino (n=3.623). El dolor crónico fue el más mencionado en los estudios (n=1.492 casos), seguido del dolor neuropático (n=870 casos) y el dolor post-lesión/trauma (n=794 casos). En 10 estudios, con una muestra de 4.611 pacientes, 3.579 (77,62%) refirieron mejoría en el nivel de dolor tras iniciar el consumo de *Cannabis*. Otros beneficios de este tratamiento fueron mejorar el sueño, reducir el consumo de opioides y mejorar la calidad de vida. Para el dolor crónico refractario o de baja respuesta al tratamiento convencional, el uso de *Cannabis* es una buena opción, ya que es capaz de aliviar el dolor, así como sus síntomas asociados, lo que mejora la calidad de vida del paciente y además reduce el consumo de opioides.

Palabras clave: *Cannabis*; Dolor crónico; Marihuana medicinal.

1. Introdução

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão real ou potencial de tecidos, a qual está entre as principais causas de busca por atendimento médico, sendo que para sua investigação e conduta é necessário definir se é uma dor aguda ou crônica (duração superior a três meses) (Raja et al., 2020; Guzz et al.; 2018; Vasconcelos & Araújo, 2019). A dor ocasiona impactos na qualidade de vida do indivíduo, com consequências sérias para o desenvolvimento da capacidade funcional laboral, social e pessoal (Rodrigues, 2019).

A terapêutica medicamentosa para dor crônica proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é composta de dois protocolos: a forma escalonada inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opioides, visando atuar em dores nociceptivas e mistas (Brasil, 2012), enquanto na presença de dor crônica neuropática, segue-se com antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos, sendo os opioides reservados aos casos refratários (Brasil, 2012; Martins et al., 2012). Os opioides são excelentes analgésicos, todavia, seu uso contínuo apresenta alto risco de tolerância (necessidade de doses cada vez maiores para atingir efeito analgésico inicial), aumentando exponencialmente o risco de acontecer efeitos adversos, dependência química e abuso da substância (Abrams, 2016). Assim sendo, fica evidente a necessidade da busca de alternativas medicamentosas para a dor crônica.

No início da década de 90, a descoberta do sistema endocanabinoide e seus efeitos orgânicos na modulação da dor, em especial a crônica, representou uma fonte desconhecida de possibilidades para a produção de medicações que, teoricamente, possuiriam grande potencial de melhorar a qualidade de vida de indivíduos com dor crônica (Aguiar, 2020). A espécie *Cannabis sativa* (popularmente conhecida como maconha, erva, haxixe, outros) é uma planta da família Cannabaceae, sendo que atualmente *Cannabis* refere-se a drogas psicoativas e medicamentos derivados dessa planta, apesar de que extratos medicinais de diferentes espécies de *Cannabis* vêm sendo utilizados no tratamento de diversas condições patológicas (Carneiro, 2018; Carvalho et al., 2020).

Diversos compostos formados no metabolismo secundário da *Cannabis* apresentam propriedades farmacológicas de interesse, com destaque para os canabinoides, majoritariamente, o ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) e o ácido canabidiólico (CBDA), que quando convertidos às suas formas neutras, o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), apresentam efeitos farmacológicos paradoxais no sistema nervoso central (SNC) (Honório et al., 2006). O THC é psicoativo com propriedades euforizantes, além de ter efeito antiemético e analgésico, enquanto o CBD é depressor, com propriedades anticonvulsivante e ansiolítica, com efeito antipsicótico e anti-inflamatório (Honório et al., 2006; Hill, 2015). Os receptores canabinoides CB1 e CB2 apresentam ampla distribuição no corpo humano, sendo que os CB1 (maior afinidade com THC) presentes no SNC inibem neurotransmissores, podendo modular vias de dor de forma indireta envolvendo opioides (Raichlen

et al., 2012). Já os CB2 (maior afinidade com CBD) interferem na resposta à dor, principalmente, através da modulação de liberação de dopamina (Zhang et al., 2016; Lucas et al., 2018).

Esta revisão busca avaliar o uso de *Cannabis* medicinal para tratamento da dor, de modo que seja possível analisar os aspectos epidemiológicos relacionados a isso, como melhora da dor, doenças relacionadas com a dor e o tipo de dor. Além disso, foi observado a mudança de outras variáveis após a introdução da *Cannabis* em pacientes com dor, como redução do uso de opioides, melhora da qualidade de vida e do sono. Também foi avaliado foi a incidência dos efeitos colaterais causados pelo uso da *Cannabis*.

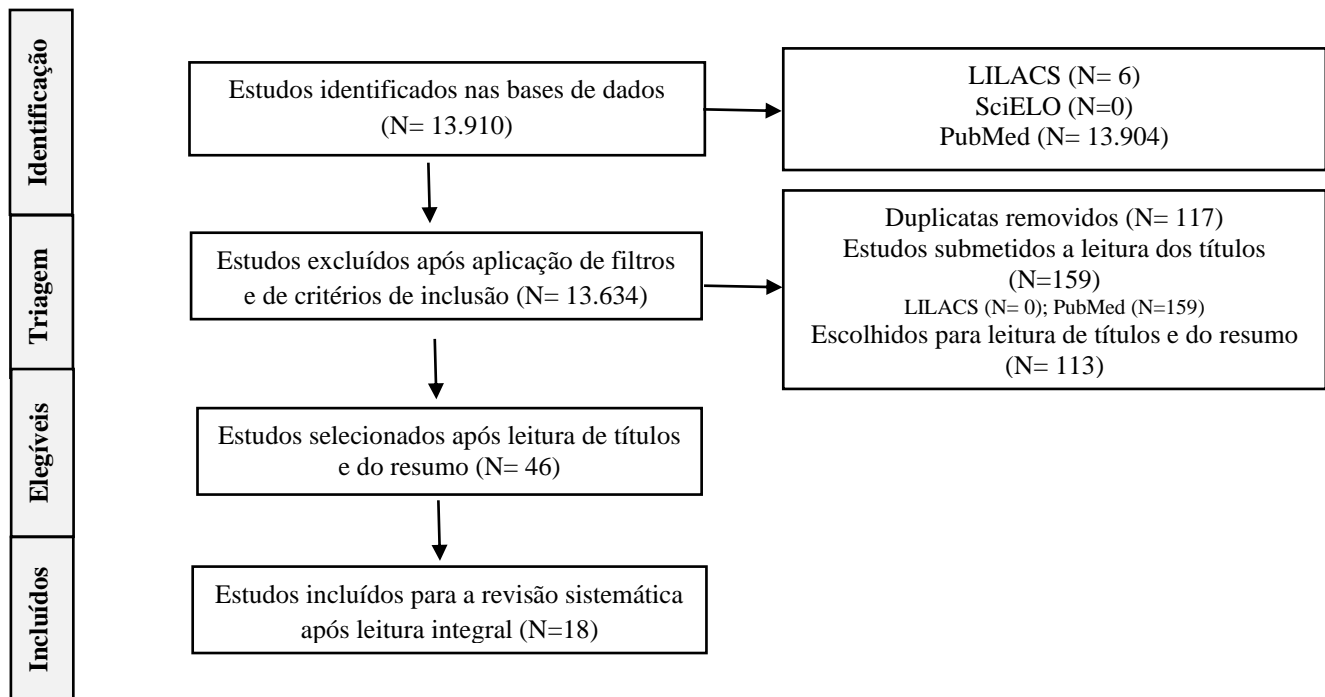
2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática para analisar o uso da *Cannabis* para tratamento de dor. A busca foi realizada em novembro de 2021, nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed). Os descritores utilizados para obtenção dos estudos foram “Chronic Pain” (D1), “*Cannabis*” (D2), “Medical” (D3) e “Medicinal” (D4), associados pelo operador boelano “AND” da seguinte forma “D1” AND “D2” AND “D3” e “D1” AND “D2” AND “D4”, de modo que fosse possível ampliar ao máximo o número de estudos encontrados.

Os limites utilizados para essa revisão foram artigos observacionais publicados nos últimos 5 anos em qualquer idioma com descritores presentes em título e/ou resumo, enquanto que foram excluídos aqueles que não tiveram conteúdo para atingir o objetivo proposto, além de relato de caso. Inicialmente, encontrou-se 13.910 artigos, ao aplicar os critérios de inclusão foram excluídos 13.634 artigos.

Após isso, foram removidas 117 duplicatas, restando 159 estudos para a leitura do título, destes 113 foram selecionados para a leitura do título e do resumo, dos quais 67 foram excluídos, restando 46 para leitura integral. Foram removidos os artigos que não continham dados suficientes para atingir o objetivo proposto por essa revisão, restando 18 estudos para compor a base de dados. Para extração de dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel® para armazenamento e tabulação dos dados obtidos.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Na primeira fase, dois revisores (ML e GS) realizaram a leitura independente de títulos e resumos dos estudos identificados na busca. Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram lidos e analisados na íntegra por estes revisores. Caso fosse necessário, as discordâncias de seleção seriam resolvidas por um terceiro revisor (MS), sendo excluídos os que não contemplavam os critérios de inclusão. O índice de Kappa foi utilizado para avaliar a concordância dos avaliadores na seleção dos artigos. Foi obtido o valor 0.7176 que sugere, segundo Landis JR & Koch GG, uma confiabilidade boa, visto que quanto mais próximo o valor de 1, maior a concordância dos revisores. Sendo assim, foi possível prosseguir com a revisão sistemática, sem necessidade da intervenção do terceiro revisor (Tabela 1).

Tabela 1. Índice Kappa.

Índices	Categoria 1*	Categoria 2**
Kappa da categoria	0.7176	0.7176
Erro padrão do Kappa da categoria	0.0457	0.0455
Intervalo de 95% de confiança do Kappa da categoria	Sup: 0.5508 Inf: 0.5575	Sup: 0.8844 Inf: 0.8777

*Artigos incluídos no estudo **Artigos excluídos do estudo. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

3. Resultados

No Quadro 1 observa-se que a maioria dos estudos foram realizados no Estados Unidos (n=9; 50%) e em Israel (n=4; 22,2%). Ao total, foram analisados 7.389 casos de pacientes, sendo que os estudos de Almong S et al. e Martin EL et al. apresentaram grupo de controle. Ademais, de 400 pacientes analisados por Gulbransen G et al., 273 (68,3%) usaram *Cannabis* para dor, enquanto que de 1.388 pacientes avaliados por Lintzeris N et al., 666 (48%) utilizaram *Cannabis* com esse intuito.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados para revisão.

Autores	Revista (Fator de impacto)	Tipo de estudo	Local do estudo	Amostra (n)
Abuhasira R	Journal of Clinical Medicine (5.583)	Observacional	Israel	184
Almog S	European Journal of Pain (3.931)	Ensaio Randomizado, duplo-cego, placebo	Israel	27
Bellnier T	The Mental Health Clinician	Retrospectivo	EUA	29
Bobitt J	Innovation in Aging	Observacional	EUA	593
Erridge S	Neuropsychopharmacol Reports (1.8)	Prospectivo	UK	129
Fanelli G	Journal of Pain Research (3.133)	Retrospectiva	Itália	614
Goodell EMA	Internet Interventions (4.333)	Longitudinal	EUA	46
Gulbransen G	BJGP Open (5.386)	Observacional	Nova Zelândia	400
Habib G	Pain Research and Management (3.037)	Observacional	Israel	319
Kosiba JD	Addict Research & Theory (2.336)	Observacional	EUA	109
Lintzeris N	Harm Reduction Journal (4.362)	Transversal	Austrália	1.388
Martin EL	Frontiers in Psychiatry (3.532)	Observacional	EUA	368
Piper BJ	Pain (6.961)	Observacional	EUA	984
Sagy I	Journal of Clinical Medicine (5.583)	Prospectivo	Israel	367
Takakuwa KM	Cureus (1.15)	Observacional	EUA	525
Ueberall MA	Journal of Pain Research (3.133)	Coorte	Alemanha	1.224
Vigil JM	PLOS ONE (3.240)	Coorte	EUA	37
Wang Y	Cannabis (4.2)	Prospectivo	EUA	46

EUA: Estados Unidos. UK: Reino Unido. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

A partir da Tabela 2, nota-se que apenas os autores Bobitt J et al. e Takakuwa KM et al. não relataram a idade média dos pacientes. Houve predominância do sexo feminino, 3.623 (49%) pacientes, em relação ao masculino, 3.289 (44,5%). Dos 14 artigos que mencionaram o método utilizado para avaliação da dor, a Escala Visual Analógica foi escolhida em 8 (57%) deles, sendo o modo mais frequente.

Tabela 2. Características da amostra dos estudos incluídos na revisão.

Artigo	Idade (média em anos)	Sexo Masc Fem	Acompanhamento	Avaliação da dor	Outros
Abuhasira R	81,2	67 117	6 meses	-	Descontinuou TTO: 15 Manteve TTO: 112
Almog S	48,3	19 8	Única inalação	EVA	EVA 6: 2 casos EVA 7: 6 casos EVA 8: 9 casos EVA 9: 8 casos EVA 10: 2 casos
Bellnier T	61	10 19	3 meses	PQAS	Consumo opioides Antes: 79,9 Após: 19,6
Bobitt J	-	545 48	-	-	-
Erridge S	46,23	66 63	3 meses	EQ-5D-5L	Indicação primária dor: 86 Secundária dor: 44 Terciária dor: 8
Fanelli G	61,33	181 422	Até 1 ano	-	Interromperam TTO 146 casos por: Efeitos colaterais: 90 Piora da dor: 5 Outros: 51
Goodell EMA	44,8	10 36	30 dias	EVA	Consumo de opioides: 22 pacientes
Gulbransen G	51,48	183 214	Média 36 dias	EQ-5D-5L	Não usaram CBD: 62 Seguimento completo: 110
Habib G	46	76 243	-	EVA	-
Kosiba JD	27	48 61	1 mês	EGDC	-
Lintzeris N	43,4	799 560	28 dias	-	-
Martin EL	46	82 286	Média 14 meses	NPRS	-
Piper BJ	49,1	463 521	-	EVA	-
Sagy I	52,9	66 301	6 meses	EVA	Dor diária: 320 pacientes Dor episódica: 47 pacientes Alto nível de dor (8-10): 193 pacientes

					Mediana de 9 pontos
Takakuwa KM	-	286 229	3 meses	EVA	-
Ueberall MA	46,3	344 456	12 semanas	ASR-9	Descontinuação por analgesia insuficiente: 113 e por efeitos colaterais: 32
Vigil JM	54	20 17	21 meses	EVA	Uso de opioides: 37 pacientes
Wang Y	55,7	24 22	3 meses	BPI e EVA	BFI dor leve 6 casos e dor moderada/intensa 40

TTO: Tratamento. EVA: Escala Visual Analógica. EGDC: Escala Graduada de Dor Crônica. BPI: Brief Pain Inventory. PQAS: Escala de Avaliação da Qualidade da Dor. NPRS: Numeric Pain Rating Scale. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Referente a origem da dor, apenas 11 (61,1%) artigos avaliaram isso, e ao local apenas 5 (27,8%). A dor crônica (inespecífica, intratável e outros) foi a mais mencionada nos estudos (n= 1.492 casos), seguida pela dor neuropática (n= 870 casos) e pela dor pós lesão ou pós trauma (n= 794 casos). No que diz respeito ao local da dor, costas/pescoço (n= 912 casos) foi o sítio mais frequente, seguido pelo abdome (n= 139 casos) (Tabela 3).

Tabela 3. Tipo e localização da dor.

Artigo	Local da dor	Dor neuropática	Dor não oncológica	Dor oncológica	Fibromialgia	Dor pós lesão/ trauma	Outras
Abuhasira R	Ortopédica 10 casos	-	-	7 casos	2 casos	-	Crônica inespecífica: 105 Artrite: 5 Outras: 62
Almog S	-	Radiculopatia: 8 Neuropatia diabética: 6 Fantasma: 3	-	-	-	-	Outras neuropatias: 10
Bellnier T	-	-	26 casos	3 casos	-	-	-
Bobitt J	-	-	-	-	-	PTSD: 297 casos	Dor crônica: 475 casos
Erridge S	-	22 casos	-	-	-	-	Crônica inespecífica: 48
Fanelli G	-	-	-	-	-	-	Dor crônica intratável: 614
Goodell EMA	-	-	-	-	-	-	-
Gulbransen G	-	-	181 casos	92 casos	-	-	-
Habib G	Sacroileíte 3 Mecânica em costas 14	Neuropatia diabética: 7	-	-	260 casos	8 casos	Artrite: 10 Outros: 17
Kosiba JD	-	-	-	-	-	-	-
Lintzeris N	Costas: 135	-	-	-	52 casos	-	Artrite: 76 Outros: 233
Martin EL	-	-	-	-	-	-	Crônica: 250
Piper BJ	Costas/peçoço: 573 Abdominal: 139 casos	189 casos	-	38 casos	-	126 casos Pós cirurgia: 145 casos	Menstrual: 32
Sagy I	-	-	-	35 casos	283 casos	22 casos	Outros: 27
Takakuwa KM	-	-	-	-	-	-	-
Ueberall MA	Lombalgia 234 casos Ombro/peçoço 91	497 casos Neuropatia diabética: 56 Pós herpética: 72	-	31 casos	26 casos	196 casos	Nociceptiva 54 casos Mista 249
Vigil JM	-	-	-	-	-	-	-
Wang Y	-	-	-	-	-	-	-

PTSD: Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Na Tabela 4 é possível avaliar a melhora da dor mencionada pelos pacientes ou através dos métodos de avaliação utilizados após tratamento com *Cannabis*, sendo que apenas o estudo de Erridge S et al. não observou melhora significativa da

dor nesses pacientes. Outrossim, os autores Takakuwa KM et al. relataram que 13 pacientes tiveram piora da dor após uso do *Cannabis*.

Em 10 estudos, com uma amostra total de 4.611 pacientes, 3.579 (77,62%) relataram melhora do nível de dor após iniciar o uso de *Cannabis*. Além desse benefício, outros mencionados nos artigos foram a melhora do sono e da sua qualidade, além da redução do consumo de opioides e da melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

Tabela 4. Fatores relacionados ao uso de *Cannabis*.

Artigo	<i>Cannabis</i>	Melhora da dor	Efeitos colaterais	Outros
Abuhasira R	Proporção THC:CBD 1:1	95 pacientes	Total: 36 casos Tontura: 5 Boca seca: 2 Fadiga/sonolência: 8	-
Almog S	THC Aerossol dose 0,5 e 1 mg	Dose 0,5 < 1,95 pontos Dose 1 < 2,95 pontos	Total: 71 casos Tosse: 15 Fraqueza: 13 Boca seca: 13 Tontura: 10 Náuseas: 6 Queda PA: 4 Inquietação: 10	Ambas doses reduziram dor, diferente do placebo
Bellnier T	Proporção THC:CBD 1:1	PQAS paroxístico Antes: 6,7 Após: 2,04 PQAS superfície Antes: 4,2 Após: 1,3 PQAS profundo Antes: 5,87 Após: 2,03	Total: 8 casos Boca seca: 6 Tontura: 1 Aumento apetite: 1	QV Antes: 36 Após: 64,4 Redução do uso de opioides
Bobitt J	-	510 pacientes	Sem relatos	Melhora QV: 528 Melhora sono: 67
Erridge S	Dose mediana CBD 20mg THC 3,9mg	Sem melhora estatística significativa	Total: 31 casos Sonolência: 4 Boca seca: 1 Constipação: 4 Insônia: 1	Melhora nas atividades habituais
Fanelli G	Oral ou vaporizada	Melhora da dor: 303 casos Estabilidade da dor: 160 casos	Nenhum grave	-
Goodell EMA	-	Após <i>Cannabis</i> EVA 6	Sem relatos	Média da pior dor 8,6 Média da menor dor 3,6
Gulbransen G	Óleo CBD	250 pacientes	Total: 25 casos Distúrbios emocionais: 5 Sonhos vividos: 5 Desorientação: 3 Insônia: 1 Sedação: 5 Náusea: 1 Boca seca: 1 Outros: 4	Melhora apetite: 7 Melhora sono: 31 Melhora QV: aumento EQ-VAS 13,6
Habib G	THC e CBD	Redução da dor variou de 57 a 77%	Sem relatos	- Redução da dor na fibromialgia 77%, dor neuropática 82%, problemas inflamatórios 57% e degenerativos 82% - Melhora do sono
Kosiba JD	-	EGDC média com uso de <i>Cannabis</i> 14,48	Sem relatos	Melhora da dor relacionada com maior frequência do uso de <i>Cannabis</i>
Lintzeris N	Inalada: 788 Oral: 293 Outras: 23 Composição: THC=CBD 181 > CBD 135 > THC 235	666 pacientes	Total: 3.427 casos Fadiga: 307 Confusão: 153 Boca seca: 624 Aumento apetite: 625 Sonolência: 547 Irritação ocular: 302 Ansiedade: 251 Prejuízo memória: 243 Desidratação: 229 Queixas respiratória: 146	-
Martin EL	Composição > CBD: 302 > THC: 84 THC=CBD: 26	Melhora da dor de acordo com paciente > 50%: 488 casos e completa: 123 casos Melhora ASR-9: 39%	Nenhum: 224 casos Total: 22 Cognitivo: 7 Fadiga: 7 Problema GI: 4 Pior ansiedade/paranoia: 4	Melhora QV Melhora do sono Maior melhora na dor neuropática
Piper BJ	Vaporizador	473 pacientes	Sem relatos	Maior alívio em dor pós trauma

	Comestíveis Tópico Cachimbo			e cirurgia, neuropática e costas
Sagy I	Composição: > THC	194 pacientes Alto nível de dor (8-10): 19 pacientes Mediana de 5 pontos	Total: 60 casos Tontura: 19 Boca seca: 16 Náusea/vômito: 13 Hiperatividade: 12	Melhora do sono: 170 de 196 casos Melhora dos sintomas depressivos: 101 de 125 casos
Takakuwa KM	Proporção THC:CBD 1:1	Sem melhora: 43 Piora da dor: 13 Melhora 1-20%: 89 Melhora 20-40%: 114 Melhora 40-60%: 121 Melhora 60-80%: 97 Melhora 80-100% : 23	Sem relatos	Melhora da capacidade funcional: 420 casos Melhora da QV: 457 casos Descontinuou opioides: 204 Reduziu opioides: 208 Aumentou opioides: 6
Ueberall MA	Spray oromucoso	Melhora > 50%	Total: 159 casos Doença SN: 52 Disgeusia: 23 Tontura: 10 Problema GI: 42 Boca seca: 14 Aumento apetite: 50 Doença metabólica e nutricional: 56	-
Vigil JM	-	33 pacientes, redução média de 3,4 pontos na escala	Nenhum grave	Uso de <i>Cannabis</i> = 12,3x mais chance de cessar opioides e 5,1x de reduzir dose do opioide
Wang Y	THC e CBD	EVA < 16,5 pontos BFI dor leve em 14 e 28 < intensidade da dor	Tontura Problemas de equilíbrio	Melhora do sono e de sua qualidade Redução da ansiedade

QV: Qualidade de Vida. PA: Pressão Arterial. GI: Gastrointestinal. SN: Sistema Nervoso. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Referente a melhora da dor de acordo com sua origem (neuropática, oncológica, mecânica e outros), 3 estudos abordaram essa variável. Martin EL et al. detectaram maior melhora na dor neuropática em relação aos outros tipos, já Habib G et al. observaram maior redução na dor devido problemas degenerativos e na neuropática, enquanto que Piper BJ et al. avaliaram maior alívio em dor pós trauma e cirurgia, neuropática e nas costas. Diante disso, conclui-se que a dor neuropática foi mencionada pelos 3 artigos como de maior redução da intensidade com o uso de *Cannabis*.

No que diz respeito aos efeitos colaterais observados durante o uso de *Cannabis*, 6 (33,3%) estudos não avaliaram tal variável e 2 (11,1%) mencionaram não ter sido relatado nenhum efeito grave. Em 9 estudos foram relatados 3.839 efeitos colaterais, sendo que os mais frequentes foram boca seca (n= 677; 17,61%), aumento do apetite (n= 676; 17,60%) e sonolência (n= 564; 14,7%). Outros efeitos mencionados foram náuseas/vômitos, tontura, prejuízo da memória e fadiga (Tabela 4).

4. Discussão

A dor é um fenômeno que ocorre a partir de um estímulo mecânico, químico ou térmico nos nociceptores. Há fibras nociceptivas dos tipos A e C, sendo a dor crônica relacionada às fibras C (Rocha et al., 2007). A transmissão dos estímulos dolorosos ocorre por meio da medula espinhal e, quando há persistência de tal estímulo, como ocorre na dor crônica, tem-se uma diminuição do limiar para dor o que promove o evento da hiperalgesia (Alan, 1999; Lessa et al., 2019).

Desde a descoberta do THC e do canabidiol, princípios ativos da *Cannabis*, os efeitos dessa planta vêm sendo estudado, sobretudo, o papel na modulação da dor exercido pelo sistema endocanabinoide (SEC) (Bonfa et al., 2008; Munro et al., 2008). Este sistema possui dois receptores, C1 e C2, dos quais os C1 podem ser encontrados no sistema nervoso, enquanto os C2 podem ser encontrados em células do sistema imune o que relaciona o receptor C2 com a dor (Lessa et al., 2019; Munro et al., 2008; Ameri, 1999).

Na literatura, há relato de diversos mecanismos farmacológicos dos endocanabinoides e da ativação dos receptores C1

e C2. O SEC está presente no sistema nervoso periférico e central e atua reduzindo a sensibilidade à dor (Porter e Felder, 2001; Rahn e Hohmann, 2009; Richardson et al., 1997). A ativação de C1 e a ação dos endocanabinoides estão relacionados a fenômenos que ocorrem na fisiologia da dor: hiperalgesia, alodínia e wind up (Rahn et al., 2007; Ibrahim et al., 2005; Williamson, 2004). Assim, em diferentes apresentações comerciais, vias de administração e proporções entre THC e canabidiol, a *Cannabis* vem sendo mencionada em estudos sobre o controle da dor crônica, sobretudo, oncológica.

As principais utilizações do *Cannabis* no manejo da dor crônica se observam na dor neuropática de origem central e na dor oncológica refratária ao tratamento (Wade et al., 2003; Notcutt et al., 2004). Embora a eficácia desse tratamento seja variável, a maioria dos pacientes refere melhora da dor e, conseqüentemente, melhora do sono devido ao alívio do sintoma (Russo et al., 2007). Ademais, na literatura, há relato da melhora de outros sintomas associados como náuseas e perda de apetite, além de uma melhora no estado emocional, por pacientes de dor crônica que utilizaram o *Cannabis* (Bigand et al., 2019; Piper et al., 2017).

No que tange a correlação entre o uso da *Cannabis* no tratamento da dor crônica e o sexo do paciente, neste estudo observa-se o predomínio do sexo feminino (49%). Em seu estudo, Zeng et al. identificou que há diferença entre os sexos na preferência pela via de administração, sendo o uso tópico e a tintura as vias de preferência pelo sexo feminino, enquanto a inalação foi a via de preferência no sexo masculino.

Em relação a dor neuropática, que foi o segundo tipo de dor mais prevalente nos estudos analisados neste trabalho, diferentes estudos avaliaram que o uso da *Cannabis* é uma boa alternativa para casos refratários (Brucki et al., 2015; Schestatsky et al., 2014). Contudo, em seu estudo Brucki et al evidencia a necessidade de mais estudos sobre a temática no que diz ao uso sistemático dessa terapêutica.

Outrossim, observou-se nesta revisão que a dor neuropática foi o tipo de dor na qual os pacientes referiram maior eficácia do uso da *Cannabis* na redução do sintoma. A lesão nervosa, que caracteriza a dor neuropática, promove um aumento da expressão do receptor NMDA no corno dorsal da medula espinhal (Zimmermann, 2001). Entretanto, o canabidiol age especificamente na liberação de glutamato no hipocampo, inibindo-a o que, conseqüentemente, diminui a dor mediada pelo NMDA (Brustein et al., 1973).

Na dor crônica, tipo de dor mais prevalente nos artigos analisados neste estudo, a descrição na literatura é de que a maioria dos pacientes referem alívio da dor e, por conseguinte, melhora na qualidade de vida em aspectos como a sociabilidade e o foco. Ademais, estudos também apontam a redução, e em alguns até a cessação, do uso de opioides, em decorrência do uso da *Cannabis* (Vigil et al., 2017; Nugent et al., 2017; Heng et al., 2018)

No que diz respeito aos efeitos adversos, na literatura encontra-se relato, principalmente de sonolência, tontura e boca seca, mas também há descrição de náuseas, fadiga e perda de equilíbrio (Lessa et al., 2016; Heng et al., 2018). Percebe-se que os efeitos adversos relatados nos estudos que analisamos se encontram de acordo com o que foi mencionado nos demais estudos acerca da temática.

5. Conclusão

Fica evidente, portanto, que para as dores crônicas refratárias ou de baixa resposta ao tratamento convencional o uso da *Cannabis* se apresenta como uma boa opção, haja vista que é capaz de aliviar a dor, assim como seus sintomas associados, o que traz melhora na qualidade de vida do paciente e também redução do uso de opioides. Por fim, faz-se premente evidenciar que a resposta e adesão do paciente à essa terapêutica é uma variável, assim como a disponibilidade da *Cannabis* e do conhecimento do profissional sobre o tratamento. Assim, nota-se que é imprescindível a divulgação de mais estudos sobre tal abordagem a fim de consolidar ainda mais as evidências já estabelecidas e construir o conhecimento dos questionamentos que ainda existem dentro dessa temática.

Referências

- Abrams, D.L. (2016). Integração da Cannabis no Tratamento Clínico do Câncer. *Oncologia Atual*, 23 (2).
- Abuhasira, R., Ron, A., Sikorin, I. & Novack, V. (2019). Medical Cannabis for Older Patients-Treatment Protocol and Initial Results. *J Clin Med.*, 8(11):1819. 10.3390/jcm8111819.
- Aguiar, D. D. (2020). Avaliação do efeito antinociceptivo do canabidiol no tratamento agudo da dor neuropática e mecanismos antinociceptivos endógenos envolvidos nesse evento. 157 f. Tese: Doutorado no Programa de Pós-Graduação de Fisiologia e Farmacologia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.
- Alan, N.S. (1999). Controle da dor no período perioperatório. *Clin Cirurg Am Norte*, 79:197-211.
- Almog, S., Aharon-Peretz, J., Vulfsons, S., Ogintz, M., Abalia, H., Lupo, T., Hayon, Y. & Eisenberg, E. (2020). The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain.*, 24(8):1505-1516. 10.1002/ejp.1605.
- Ameri, A. (1999). The eff of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.*, 58(4):315-48.
- Bellnier, T., Brown, G. W. & Ortega, T. R. (2018). Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *Ment Health Clin.*, 8(3):110-115. 10.9740/mhc.2018.05.110.
- Bigand, T., Anderson, C. L., Roberts, M. L., Shaw, M. R. & Wilson, M. (2019). Benefits and adverse effects of cannabis use among adults with persistent pain. *Nurs Outlook*, 67:223-31. 10.1016/j.outlook.2018.12.014
- Bobitt, J. & Kang, H. (2020). Characteristics of Older Veterans Enrolled in the Illinois Medical Cannabis Patient Program. *Innov Aging.*, 4(Suppl 1):477-8. 10.1093/geroni/igaa057.1546.
- Bonfa, L., Vinagre, R. C. & de Figueiredo, N. V. (2008). Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev Bras Anesthesiol.*, 58(3):267-79.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf>
- Brucki, S. M. D., Frota, N. A., Schestatsky, P., Souza, A. H., Carvalho, V. N., Manreza, M. L. G., Mendes, M. F., Comini-Frota, E., Vasconcelos, C., Tumas, V., Ferraz, H. B., Barbosa, E. & Jurno, M. E. (2015). Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria. Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2015, 73 (4):371-374.
- Burstein, S., Levin, E. & Varanelli, C. (1973). Prostaglandins and cannabis- II- Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochem Pharmacol.*, 22(22):2905-10.
- Carvalho, V. M., Aguiar, A. F., Baratto, L. C., Souza, F. L. C. & Rocha, E. D. (2020). Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. *Quím. Nova*, 43 (1). 10.21577/0100-4042.20170457
- Carneiro, D. A. (2018). Uso medicinal da Cannabis Sativa. 45f. Monografia (Curso de Direito) – UniEvangélica, Anápolis.
- Erridge, S., Salazar, O., Kawka, M., Holvey, C., Coomber, R., Usmani, A., Sajad, M., Beri, S., Hoare, J., Khan, S., Weatherall, M. W., Platt, M., Rucker, J. J. & Sodergren, M. H. (2021). An initial analysis of the UK Medical Cannabis Registry: Outcomes analysis of first 129 patients. *Neuropsychopharmacol Rep.*, 41(3):362-370. 10.1002/npr2.12183.
- Fanelli, G., De Carolis, G., Leonardi, C., Longobardi, A., Sarli, E., Allegri, M. & Schatman, M. E. (2017). Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. *J Pain Res.*, 10:1217-1224. 10.2147/JPR.S132814.
- Goodell, E. M. A., Nordeck, C., Finan, P. H., Vandrey, R., Dunn, K. E. & Thrul, J. (2021). Feasibility and acceptability of using smartphone-based EMA to assess patterns of prescription opioid and medical cannabis use among individuals with chronic pain. *Internet Interv.*, 26:100460. 10.1016/j.invent.2021.100460.
- Gulbransen, G., Xu, W. & Arroll, B. (2020). Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open.*, 4(1):bjgpopen20X101010. 10.3399/bjgpopen20X101010.
- Guzz, E. C., Vieira, P. F. G., Soldatelli, M. D. & Musse, C. A. I. (2018). Manejo da Dor Crônica. *Bvsalud.org*. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879720/manejo-da-dor-cronica-eduardo-guzzo.pdf>
- Habib, G., Khazin, F. & Artul, S. (2021). The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients. *Pain Res Manag*, 2021:1756588. 10.1155/2021/1756588.
- Heng, M., McTague, M. F., Lucas, R. C. Harris, M., Vrahas, M. & Weaver, M. (2018). Patient perceptions of the use of medical marijuana in the treatment of pain after musculoskeletal trauma: a survey of patients at 2 trauma centers in Massachusetts. *J Orthop Trauma*, 32:e25-30. 10.1097/BOT.0000000000001002
- Honório, K. M., Arroio, A., da Silva, A. B. F. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Quím. Nova*, 29 (2). 10.1590/S0100-40422006000200024
- Hill, M. (2015). Be clear about the real risks. *Nature*, 525: 14.
- Ibrahim, M. M., Porreca, F., Lai, J., Albrecht, P. J., Rice, F. L., Khodorova, A., Davar, G., Makriyannis, A., Vanderah, T. W., Mata, H. P. & Malan, T. P. Jr. (2005). CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005, 102(8):3093-8.

- Kosiba, J. D., Mitzel, L. D., Zale, E. L., Zvolensky, M. J. & Ditre, J. W. (2020). Um Estudo Preliminar de Associações entre Intolerância ao Desconforto, Severidade / Interferência da Dor e Frequência do Uso de Cannabis entre Indivíduos com Dor Crônica. *Teoria do Addict Res.*, 28 (1): 76-81. 10.1080 / 16066359.2019.1590557.
- Landis, J. R. & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1):159-174.
- Lessa, M. A., Cavalcanti, I. L. & Figueiredo, N. V. (2016). Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Rev. Dor.*, 17 (1): 47-51.
- Lintzeris, N., Mills, L., Suraev, A., Bravo, M., Arkell, T., Arnold, J. C., Benson, M. J. & McGregor, I. S. (2020). Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal access: the 2018-2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18). *Harm Reduct J.*, 17(1):37. 10.1186/s12954-020-00377-0.
- Lucas, C. J., Galetti, P. & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.*, 84(11):2477-2482. 10.1111/bcp.13710.
- Martin, E. L., Strickland, J. C., Schlien, N. J., Munson, J., Jackson, H., Bonn-Miller, M. O. & Vandrey, R. (2021). Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial. *Front Psychiatry.*, 12:729800. 10.3389/fpsyt.2021.729800.
- Martins, B., Corvelo, M., Lourenço, A. C., Souza, E. A. & Marina, E. (2012). Dor crônica: terapias externas antroposóficas associadas a medicamentos injetáveis. *Perspectivas Médicas*, 23 (2): 11-15.
- Munro, S., Thomas, K. L. & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441):61-5.
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R., Newport, S., Phillips, C., Simmons, S. & Sansom, C. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of I' studies. *Anaesthesia*, 59(5):440-52.
- Nugent, S. M., Morasco, B. J., O'Neil, M. E., Freeman, M., Low, A., Kondo, K., Elven, C., Zakher, B., Motu'apuaka, M., Paynter, R. & Kansagara, D. (2017). The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.*, 167(5):319-331. 10.7326/M17-0155.
- Piper, B. J., Beals, M. L., Abess, A. T., Nichols, S. D., Martin, M., Coob, C. M. & DeKeuster, R. M. (2017). Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. *Pain*, 158(7):1373-1379. 10.1097/j.pain.0000000000000899.
- Porter, A. C. & Felder, C. C. (2001). The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther.*, 90(1):45-60.
- Raichlen, D. A., Foster, A. D., Gerdeman, G. L., Seillier, A. & Giuffrida, A. (2012). Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the 'runner's high'. *J Exp Biol.*, 215(Pt 8):1331-6. 10.1242/jeb.063677.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T. & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 23. 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Rahn, E. J. & Hohmann, A. G. (2009). Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics.*, 6(4):713-37.
- Rahn, E. J., Makriyannis & A., Hohmann, A. G. (2007). Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol.*, 152(5):765-77.
- Richardson, J. D., Aanonsen, L. & Hargreaves, K. M. (1997). SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. *Eur J Pharmacol.*, 319(2-3):R3-4.
- Rocha, A. P. C., Krachete, D. C., LEMONICA, L., CARVALHO, L. R., BARROS, G. A. M., GARCIA, J. B. S. & SAKATA, R. K. (2007). Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 57 (1):94-105.
- Rodrigues, F. P. (2019). Uso de canabinóides para o manejo da dor crônica. *Rev Cient UMC*, 4 (3).
- Russo, E. B., Guy, G. W. & Robson, P. J. (2007). Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers*, 4(8):1729-43.
- Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M & Novack, V. (2019). Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J Clin Med.* 2019, 8(6):807. 10.3390/jcm8060807.
- Schestatsky, P., Vidor, L., Winckler, P. B., Araujo, T. G. & Caumo, W. (2014). Promising treatments for neuropathic pain. *Arq Neuropsiquiatr*, 72: 881-8.
- Takakuwa, K. M. & Sulak, D. (2020). A Survey on the Effect That Medical Cannabis Has on Prescription Opioid Medication Usage for the Treatment of Chronic Pain at Three Medical Cannabis Practice Sites. *Cureus*, 12(12):e11848. 10.7759/cureus.11848.
- Ueberall, M. A., Essner, U. & Mueller-Schwefe, G. H. (2019). Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. *J Pain Res*, 12:1577-1604. 10.2147/JPR.S192174.
- Vasconcelos, F. H. & Araújo, G. C. (2019). Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. *Revista Dor*, 1 (2): 176179.
- Vigil, J. M., Stith, S. S., Adams, I. M. & Reeve, A. P. (2017). Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. *PLoS One.*, 12(11): e0187795. 10.1371/journal.pone.0187795.

- Wade, D. T., Robson, P., House, H., Makela, P. & Aram, J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*, 17(1):21-9.
- Wang, Y., Jean Jacques, J., Li, Z., Sibille, K. T. & Cook, R. L. (2021). Health Outcomes among Adults Initiating Medical Cannabis for Chronic Pain: A 3-month Prospective Study Incorporating Ecological Momentary Assessment (EMA). *Cannabis*, 4(2):69-83. 10.26828/cannabis/2021.02.006.
- Williamson, E. M. (2004). The breeding of cannabis cultivars for pharmaceutical end uses. In: Guy GW, Whittle BA. editors. Medicinal uses of cannabis and cannabinoids. London: Pharmaceutical Press: 55-70.
- Woolf, C. J. (1989). Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.*, 63(2):139-46. 10.1093/bja/63.2.139.
- Zeng, L., Lytvyn, L., Wang, X., Kithulegoda, N., Agterberg, S., Shergill, Y., Esfahani, M. A., Heen, A. F., Agoritsas, T., Guyatt, G. H. & Busse, J. W. (2021). Values and preferences towards medical cannabis among people living with chronic pain: a mixed-methods systematic review. *BMJ Open.*, 11(9):e050831. doi:10.1136/bmjopen-2021-050831
- Zhang, H. Y., Gao, M., Shen, H., Bi, G. H., Yang, H. J., Liu, Q. R., Wu, J., Gardner, E. L., Bonci, A. & Xi, Z. X. (2017). Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol.*, 22(3):752-765. 10.1111/adb.12367.
- Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 429:23-37.