

Relação do uso do canabidiol na dor: uma revisão sistemática

Relation between cannabidiol use and pain: a bibliographic review

Relación del uso de cannabidiol en el dolor: una revisión bibliográfica

Recebido: 15/04/2023 | Revisado: 25/04/2023 | Aceitado: 26/04/2023 | Publicado: 01/05/2023

Maria Eduarda Comunello

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8028-773X>
Centro Universitário de Maringá, Brasil
E-mail: eduardacomunello@gmail.com

Marcel Pereira Rangel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9322-8538>
Centro Universitário de Maringá, Brasil
E-mail: marcelprangel@gmail.com

Resumo

Introdução: A dor pode ser incapacitante dependendo da sua intensidade e duração, fazendo com que o indivíduo tenha uma perda na qualidade de vida. Atualmente os tratamentos preconizados apresentam efeitos benéficos que se escassa a curto prazo e seus efeitos adversos faz com que seja imprescindível novas terapias farmacológicas, neste sentido observa-se atualmente o uso do Canabidiol. **Objetivo:** Analisar o efeito do canabidiol em indivíduos com dor crônica e aguda. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura bibliográfica sobre os efeitos do Canabidiol como tratamento de dor crônica e aguda. A busca será realizada por meio das palavras-chave baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português: Canabidiol, Dor, Dor Crônica, Dor aguda, Neuropatias. Ao final do projeto, utilizará o Protocolo PRISMA para que os artigos sejam selecionados. **Resultados:** O trabalho evidenciou resultados, predominantemente, positivos em relação ao uso do canabidiol (CBD) para manejo da dor. De maneira geral, nos estudos analisados, o composto derivado da *Cannabis* mostrou boa eficácia nos efeitos antinociceptivos dos indivíduos observados. **Conclusão:** a utilização do canabidiol para manejo da dor é uma terapêutica promissora, porém ainda necessita de maior compreensão sobre seu uso prolongado e mecanismos de ação.

Palavras-chave: Canabidiol; Dor; Qualidade de vida.

Abstract

Introduction: Pain can be incapacitating depending on its intensity and duration, causing the individual to have a loss in quality of life. Currently, the recommended treatments present beneficial effects that are scarce in the short term and their adverse effects make new pharmacological therapies indispensable. In this sense, the use of Cannabidiol is currently observed. **Objective:** To analyze the effect of Cannabidiol in individuals with chronic and acute pain. **Method:** This is an integrative literature review on the effects of Cannabidiol as a treatment for chronic and acute pain. The search will be conducted using the keywords based on the Descriptors in Health Sciences (DeCS) in the Portuguese languages: Cannabidiol, Pain, Chronic Pain, Acute Pain, Neuropathies. At the end of the project, it will use the PRISMA Protocol for the articles to be selected. **Results:** The work evidenced predominantly positive results regarding the use of cannabidiol (CBD) for pain management. Overall, in the analyzed studies, the cannabis-derived compound showed good efficacy in antinociceptive effects in the observed individuals. **Conclusion:** the use of cannabidiol for pain management is a promising therapy, but still needs more understanding about its prolonged use and mechanisms of action.

Keywords: Cannabidiol; Pain; Life quality.

Resumen

Introducción: El dolor puede ser incapacitante dependiendo de su intensidad y duración, haciendo que el individuo tenga una pérdida en la calidad de vida. Actualmente os tratamentos preconizados apresentam efeitos benéficos que se escassam a curto prazo e seus efeitos adversos faz que sejam imprescindíveis novas terapias farmacológicas, neste sentido observa-se atualmente o uso do Canabidiol. **Objetivo:** Analisar o efeito do canabidiol em indivíduos com dor crônica e aguda. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura bibliográfica sobre os efeitos do Canabidiol como tratamento de dor crônica e aguda. La búsqueda se realizará utilizando las palabras clave basadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en las lenguas portuguesas: Canabidiol, Dolor, Dolor Crónico, Dolor Agudo, Neuropatías. Al final se utilizará el Protocolo PRISMA para los artículos a seleccionar. **Resultados:** El trabajo evidenció resultados predominantemente positivos en relación al uso del canabidiol (CBD) para el tratamiento del dolor. En general, en los estudios analizados, el compuesto derivado del cannabis mostró una buena eficacia en los efectos antinociceptivos en los individuos observados. **Conclusión:** el uso de cannabidiol para el tratamiento del dolor es una terapia prometedora, pero aún es necesario comprender mejor su uso prolongado y sus mecanismos de acción.

Palabras clave: Cannabidiol; Dolor; Calidad de vida.

1. Introdução

Em um primeiro momento é preciso ressaltar que a dor, é vivenciada por todos e pode ser caracterizada como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável decorrentes de lesões teciduais, sejam elas reais ou potenciais”. A mesma pode ser classificada como aguda ou crônica, sendo essas relacionadas ao tempo de duração do estímulo doloroso, bem como à origem do mesmo. A aguda, no que lhe concerne, cessa concomitantemente ao estímulo, enquanto a crônica pode perdurar, até mesmo por anos, após a cessação do fator desencadeador (Teixeira, et al, 2019).

Ademais, deve-se destacar que a dor crônica e/ou persistente pode, ainda, ser dividida em duas: nociceptiva ou neuropática, de acordo com sua origem. A primeira, resulta da estimulação direta de receptores sensoriais dolorosos (nociceptores) dos tecidos em resposta a uma lesão. A dor neuropática, por sua vez, ocorre em virtude de danos aos nervos periféricos ou ao Sistema Nervoso Central prejudicando, por conseguinte, a percepção e interpretação do estímulo doloroso (Lopes, 2003). Por perdurar por muito tempo, este tipo de dor impacta imensamente o indivíduo que a possui, tanto em suas atividades de vida diárias, como em seus relacionamentos pessoais, diminuindo, conseqüentemente, sua qualidade de vida.

É preciso salientar, outrossim, e conforme destacado em momento anterior, a existência de receptores dolorosos, os nociceptores, responsáveis pela transdução e transmissão do sinal até a medula espinal; das raízes dorsais da medula, despontam prolongamentos, isto é, fibras sensitivas encarregadas de levar adiante o estímulo doloroso (Varandas, 2013).

No que tange a tais fibras, existem dois tipos relacionadas à dor, A à C, as quais são divididas de acordo com o grau de mielinização e a velocidade de condução (Varandas, 2013), bem como função, sendo esses inibitórios e/ou excitatórios. No que diz respeito aos neurotransmissores envolvidos nessa via da dor, os principais excitatórios liberados pelas terminações nervosas correspondem ao glutamato e ao aspartato, enquanto que o principal relacionado à inibição consiste no GABA (ácido γ -aminobutírico) (Smith, et al, 2007).

A terapia medicamentosa da dor crônica proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é dividida em duas partes: 1) a forma escalonada para dores nociceptivas, a qual inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides; e 2) tratamento da dor neuropática, o qual envolve a utilização de, principalmente, antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos (Lopes, 2003). No tocante aos opióides, apesar de serem efetivos para o tratamento da dor crônica, seu uso por tempo prolongado não é recomendado, uma vez que apresentam alto risco de dependência e abuso (Brasil, 2012). Dessa forma, faz-se necessária a busca por alternativas terapêuticas para a dor crônica.

Nessa conjuntura, uma proposta muito discutida atualmente e de grande controvérsia, compreende o uso de compostos advindos do metabolismo da planta *Cannabis sativa* (popularmente conhecida como maconha) como uma possibilidade para o tratamento das dores crônicas (Lopes, 2003). Tais compostos, os fitocanabinóides, dispõem da capacidade de interferir com o sistema endocanabinóide endógeno e modular a dor (Godoy-Matos, et al, 2006).

No tangente ao sistema endocanabinoide endógeno, o mesmo consiste em neuromediadores, receptores e enzimas de síntese e degradação canabinóides. De maneira geral, os receptores canabinóides, CB1 e CB2, são acoplados à proteína G e sua ativação inicia uma reação em cadeia que ocasiona a abertura dos canais de potássio e o fechamento dos canais de cálcio, bem como a estimulação de proteínas quinases. Tal processo acarreta na diminuição da liberação de neurotransmissores, dentre os quais, destacam-se o ácido γ -aminobutírico (GABA) e o glutamato, estando esses envolvidos nas vias inibitórias e excitatórias da dor, respectivamente (Corrêa, et al, 2019).

2. Metodologia

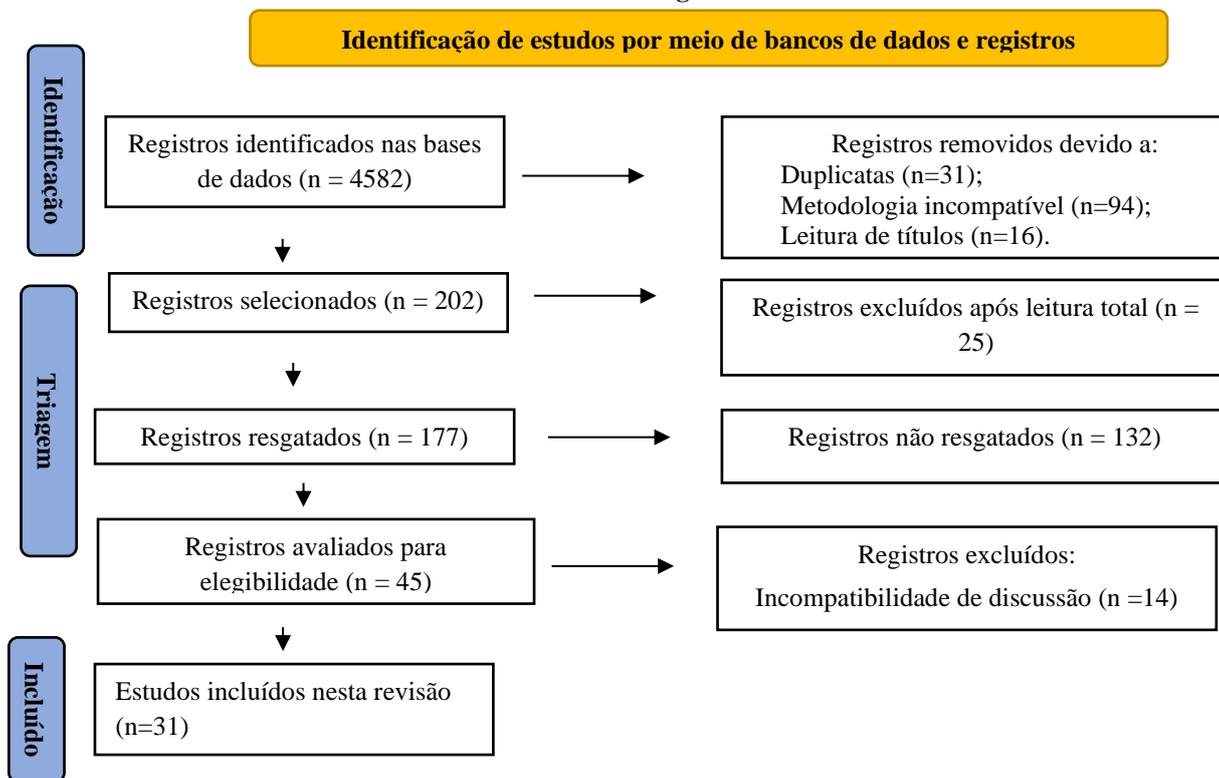
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura bibliográfica sobre os efeitos do Canabidiol como tratamento de dor crônica e aguda. Foram selecionados artigos publicados a partir de 2000, em inglês, espanhol ou português, que abordassem o

efeito analgésico do Canabidiol, com intuito de avaliar o potencial terapêutico desse fármaco, bem como sua vantagem, como possível estratégia para o tratamento da dor.

Para isso, foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos de 2000 e 2022, nos bancos de dados LILACS-BIREME (Base de Dados da Literatura Latino-Americana em Ciência da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (mantido pela National Library of Medicine). A busca será realizada por meio das palavras-chave baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português: Canabidiol, Dor, Dor Crônica, Dor aguda, Neuropatias.

A partir disso, os autores procuraram por trabalhos com títulos que se relacionavam com o tema do trabalho, resultando em uma primeira seleção de 4.582 artigos. Como critérios de exclusão foram considerados: artigos publicados anteriormente a 200; dissertações, teses, monografias, revisões bibliográficas e artigos não disponibilizados integralmente. Além disso, foram excluídos artigos que não apresentavam conteúdo para atingir o objetivo proposto. Para organizar e sistematizar os artigos selecionados no presente trabalho, foi utilizado o protocolo PRISMA (*referred Reporting Items for Systematic Re-views and Meta-Analyses*) apresentado na Figura 1.

Figura 1 -



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

3. Resultados

A partir da identificação de artigos e textos, como ilustrado na Figura 1, foi confeccionada a Tabela 1, identificando os principais aspectos dos registros incluídos.

Tabela 1 – Artigos selecionados.

| Fonte | Métodos/Objetivos | Resultados |
|---|---|---|
| Abrams, D. I., et al., (2007) Local: Estados Unidos. | Estudo prospectivo randomizado controlado por placebo a fim de determinar o efeito da <i>Cannabis</i> inalada na dor neuropática associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). | 50 pacientes completaram o estudo e, ao final, 72% deles relataram melhora da dor crônica após o uso da <i>Cannabis</i> . |
| Boehnke, K., F., et al., (2019) Local: Estados Unidos. | Trata-se de um estudo transversal, no qual os autores realizaram uma pesquisa online anônima com adultos (>18 anos) que utilizam <i>Cannabis</i> para dores crônicas. | Essa amostra de 1321 participantes demonstrou que há redução no uso de opióides com o uso diário de <i>Cannabis</i> medicinal. |
| Capano, A., et al., (2019) Local: Estados Unidos. | Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com objetivo de investigar o impacto do uso de extrato de canabidiol (CBD) em pacientes usuários de opióides e na qualidade de vida de pacientes com dores crônicas. Uma amostra de 131 pacientes com idade entre 30 e 65 anos em uso de opióides por pelo menos um ano. | 53% dos pacientes apresentaram redução ou eliminaram totalmente o uso de opióides até o fim do estudo após adicionarem o extrato do CBD em suas dietas. Ademais, praticamente todos os pacientes (94%) demonstraram melhora na qualidade de vida. |
| Clarke, S., et al., (2022) Local: Austrália. | Ensaio clínico de braço único não randomizado de 2 estágios com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e explorar o efeito analgésico de um spray de nanopartículas orobuciais solúveis à base de <i>Cannabis</i> . | O medicamento demonstrou biodisponibilidade aceitável da relação THC/CBD. Além disso, se mostrou segura e tolerável em pacientes oncológicos de estado avançado e incurável com dor descontrolada. |
| De Gregorio, D. et al., (2019) Local: Canada. | Ensaio pré-clínico feito com 229 ratos para determinar se a administração aguda de canabidiol (CBD) modula a atividade neuronal de neurônios 5-HT (serotoninérgicos) no Núcleo Dorsal da Rafe através de receptores 5-HT _{1A} (relacionado com ansiedade), CB1 (canabinóide) e TRPV1 – receptor vaniloide (relacionado com antinocicepção). | De maneira geral, concluiu-se que o tratamento repetido com doses baixas de CBD induz, em ratos, analgesia através da ativação de TRPV1, reduz a ansiedade através da ativação do receptor 5-HT _{1A} e resgata a neurotransmissão de 5-HT, que está deficiente sob condições de dor neuropática. |
| Eeswara, A., et al., (2022) Local: Estados Unidos. | Ensaio pré-clínico com ratos da linhagem Sprague Dawley para avaliar o uso potencial dos componentes da <i>Cannabis sativa</i> , o beta-cariofileno (BCP) e o canabidiol (CBD), na dor crônica. A dor foi induzida através de lesão da medula espinal dos animais, realizada por meio de compressão. | Individualmente, cada fitocanabinóide reduziu a hipersensibilidade tátil e térmica nos animais. Quando co-administradas, as drogas demonstraram efeito sinérgico, tendo efeito antinociceptivo significativo. Efeitos adversos mínimos foram observados. |
| Galzerano Guida, J., et al., (2019) Local: Uruguai. | Estudo epidemiológico observacional e retrospectivo de coorte com 355 pacientes a fim de observar a eficácia terapêutica da <i>Cannabis</i> medicinal. As patologias incluídas no estudo foram: doenças neurológicas, reumáticas ou artro-degenerativas, psiquiátricas e neoplasias. Apenas 73% dos pacientes finalizaram o tratamento. | 51 pacientes apresentavam dor crônica e destes, 38% apresentaram melhora dos sintomas com o uso da <i>Cannabis</i> medicinal. |
| Genaro, K., et al., (2017) Local: Espanha. | Ensaio pré-clínico com ratos da linhagem Wistar que foram submetidos à alodinia mecânica com o objetivo de explorar os efeitos do canabidiol (CBD), injetado tanto sistemicamente como localmente no córtex cingulado anterior rostral. | O estudo providenciou evidência que o CBD influencia diferentes dimensões sensoriais, tanto sistemicamente como localmente. |
| Gulbransen, G., et al., (2020) Local: Nova Zelândia. | Estudo observacional descritivo, que conta com 400 pacientes portadores de fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatoide, dor neuropática, câncer, enxaqueca, dor crônica não especificada e dor por colite ulcerativa e que receberam prescrição de óleo de canabidiol entre 2017 e 2018. O estudo busca analisar mudanças na qualidade de vida, tolerabilidade à droga e relações dose-dependentes nestes pacientes. | Pacientes com patologias de causas não oncológicas, bem como, pacientes com sintomas relacionados à saúde mental relataram melhora significativa na qualidade de vida. Porém, pacientes oncológicos e com sintomas neurológicos não perceberam melhora. |
| Hammel, D. C., et al., (2016) Local: Estados Unidos. | Consiste em um ensaio pré-clínico com 54 ratos da linhagem Sprague-Dawley, que sofreram indução de artrite em joelho monoartrítico, com o intuito de analisar a eficácia do canabidiol transdérmico na redução da inflamação e da dor. | O uso do CBD transdérmico diminuiu, significativamente, o inchaço na articulação, infiltração de células imunes e espessamento da membrana sinovial. |

| | | |
|---|--|--|
| Hegazy, O., et al., (2019) Local: Canadá. | Estudo de caso de paciente feminina (25 anos) com dor relacionada à neurofibromatose tipo 1 concomitante com distúrbio de humor, a qual foi submetida ao uso de canabidiol (CBD) sublingual por três meses. O estudo intenta demonstrar a eficácia do uso do CBD como opção terapêutica para dor relacionada à NF1, ansiedade e depressão, além da melhora na qualidade de vida da paciente. | A paciente do caso referiu melhora relevante para as queixas de dor crônica e dos sintomas psiquiátricos após o uso contínuo da droga. Além disso, observou-se efeito positivo no componente psicossocial da dor por NF1. |
| Hill, K. P., (2015) Local: Estados Unidos. | Estudo de caso clínico o qual busca analisar a farmacologia, indicações e contraindicações relacionadas ao uso de derivados de canabidiol na medicina. | O uso de derivados da planta <i>Cannabis sativa</i> para dores crônicas, neuropáticas e espásticas devido a esclerose múltipla é sustentado por muitas evidências. Porém, apesar dos inúmeros benefícios, os cannabinoídes apresentam riscos significativos à saúde de muitos pacientes. Dessa forma, o tratamento deve ser individualizado e decidido em conjunto entre médico e paciente. |
| Holdcroft, A., et al., (2006) Local: Reino Unido. | Estudo clínico com escalonamento de dose para investigar as qualidades analgésicas da <i>Cannabis</i> oral em pacientes no período de pós-operatório. As doses escalonadas utilizadas foram: 5, 10 e 15 mg. | Pacientes tratados com 10 e 15 mg apresentaram redução da demanda e aumento do intervalo de tempo para analgesia de resgate. Além disso, demonstraram diminuição da intensidade da dor em repouso. Porém, pacientes tratados com a dose máxima relataram graves sintomas vasovagais como efeitos adversos. |
| Malfait, A. M., et al., (2000) Local: Israel. | Ensaio pré-clínico com intuito de explorar o potencial terapêutico do canabidiol (CBD) através da sua administração na artrite induzida por colágenos (CIA) em roedores da subfamília Muridae. | Os dados mostraram que o CBD provê efeito imunossupressor e anti-inflamatório e, dessa forma, tem um potente efeito analgésico na CIA. |
| McDonagh, M. S., et al., (2022) Local: Estados Unidos. | O estudo revisa ensaios clínicos randomizados controlados por um grupo placebo e estudos de coorte de cannabinoídes para manejo de dor crônica. O estudo visa avaliar os benefícios e malefícios do uso de medicamentos à base de canabidiol. | Produtos orais sintéticos com alta proporção de THC para CBD, bem como, medicamentos sublinguais com extrato da <i>Cannabis sativa</i> com a mesma proporção podem estar associados a melhorias a curto prazo no manejo da dor crônica, porém com aumento de risco de efeitos adversos, tais como tontura e sedação. |
| Philpott, H. T., et al., (2017) Local: Canada. | Ensaio pré-clínico utilizando ratos machos da linhagem Wistar com osteoartrite induzida por injeção intra-articular de monoiodoacetato de sódio (MIA). Após 14 dias, o Canabidiol (CBD) foi injetado e seus efeitos terapêuticos e profiláticos foram mensurados | O uso do Canabidiol intra-articular se mostrou eficaz na redução da inflamação nas articulações dos ratos. Foi útil também na profilaxia no desenvolvimento da dor induzida pela aplicação de MIA. Além disso, foi possível evidenciar seu efeito neuroprotetor. Tais achados sugerem que o CBD é seguro e útil no tratamento de dor neuropática causada pela osteoartrite. |
| Razavi, Y., et al., (2021) Local: Iran. | Trata-se de um ensaio pré-clínico, o qual se utilizou 30 ratos machos da linhagem Wistar, com o objetivo de investigar o efeito de microinjeções de canabidiol no núcleo accumbens para modulação de nocicepção induzida por injeção de formalina na pata dos ratos. | Atenuou as respostas nociceptivas durante as fases inicial e tardia do teste de formalina. Porém, seu efeito foi significativamente maior nas fases mais tardias. |
| Reis, G., M., L., et al., (2011) Local: Brasil. | Ensaio pré-clínico com ratos machos da raça Wistar. Os animais tiveram hiperalgesia induzida na superfície plantar das patas traseiras com o objetivo de investigar os canais de potássio envolvidos na antinocicepção periférica induzida pelo endocanabinóide, anandamida. | O estudo revelou que a anandamida possui efeito antinociceptivo dose-dependente e seu efeito é mediado pela ativação de canais de potássio sensíveis à ATP. |
| Romero, T., R., L., et al., (2012) Local: Brasil. | Estudo pré-clínico utilizando ratos machos da linhagem Wistar com hiperalgesia induzida por injeção de prostaglandina E2 intraplantar. O estudo visa verificar se os agonistas de receptores canabinóides, a anandamida e N-palmitoil-etanolamina, são capazes de induzir antinocicepção periférica. | O estudo evidenciou que ambos os agonistas canabinóides são capazes de induzir antinocicepção periférica ativando os receptores canabinóides CB1 e CB2. |
| Smith, P. A., et al., (2007) Local: Estados Unidos. | Ensaio pré-clínico com ratos machos da linhagem Sprague Dawley realizado para caracterizar os efeitos do tetrahydrocannabinol (THC), da morfina ou da combinação das duas drogas na ativação da proteína G através de receptores opióides e caabinóides. | A administração crônica da morfina levou à dessensibilização de receptores opióides na medula espinal e Substância Cinzenta periaquedutal (PAG). Da mesma maneira, a administração crônica de THC também mostrou dessensibilização em receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) na PAG. Ademais, o estudo evidenciou a possibilidade da associação das duas drogas para potencializar suas propriedades analgésicas e minimizar efeitos colaterais associados a doses mais altas dos medicamentos, quando usados sozinhos. |

| | | |
|--|---|---|
| Silva-Cardoso, G. K., et al., (2021) Local: Brasil. | Trata-se de um ensaio pré-clínico realizado para analisar os efeitos do tratamento com canabidiol (CBD) em 60 ratos machos da linhagem Wistar, os quais foram submetidos à lesão constritiva crônica no nervo ciático (CCI) ou não (SHAM) e avaliados em testes nociceptivos. | Doses baixas de CBD foram capazes de reverter alodinia tátil e térmica, além de reverter a ansiedade induzida pela dor crônica. A neuropatia periférica provocada promoveu um aumento na expressão de receptores CB1 e TRPV1 em diversas áreas do Sistema Nervoso Central, tais como córtex cingulado anterior, córtex insular anterior, amígdala basolateral e hipocampo (dorsal e ventral). Tais áreas foram afetadas pelo uso do CBD, demonstrando o papel da droga na modulação da dor. |
| Van de Donk. T., et al., (2019) Local: Países Baixos. | Trata-se de um ensaio experimental aleatório de 4 vias cruzadas, controlado por placebo. Nele, os autores exploraram os efeitos analgésicos de três fármacos inalatórios à base de <i>Cannabis</i> (Bredocan, Bediol e Bedrolite), bem como o fármaco utilizado como placebo. O estudo contou com 20 pacientes diagnosticados com fibromialgia por um reumatologista. | O principal achado da pesquisa foi que, comparado às respostas do placebo, os pacientes que mais responderam foram os tratados com Bediol (contendo altas doses de THC e CBD – componentes da <i>Cannabis</i>), o qual diminuiu a dor espontânea dos pacientes em 30%. Ademais, nenhum dos outros tratamentos teve um efeito significativo comparado ao placebo. |
| Xu, D. H., et al., (2019) Local: Estados Unidos. | Ensaio clínico randomizado com 29 pacientes com idade média de 68 anos, e objetiva analisar a eficácia do óleo tópico de canabidiol no alívio sintomático de neuropatia periférica das extremidades inferiores. | O uso do canabidiol tópico demonstrou ação eficaz como agente terapêutico na redução de dor intensa, dor aguda, sensações de frio e prurido em comparação ao grupo placebo. |

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

4. Discussão

Ao analisar os artigos supracitados é possível inferir que a dor representa uma sensação desagradável originada a partir de uma estimulação (mecânica, térmica e química) concreta ou potencial de neurônios aferentes primários relacionados à mesma, os nociceptores, e ainda pode ocorrer a partir da lesão de nervos periféricos ou ao Sistema Nervoso Central (Varandas, 2013). Ao persistir por um período maior que três meses, a dor já é considerada crônica e impacta negativamente a qualidade de vida do indivíduo. Além disso, as terapias medicamentosas disponíveis atualmente falham em propiciar um bom controle da dor crônica à longo prazo sem trazer consigo consequências ao paciente, como é o caso do alto risco de dependência de que os opióides dispõem (Brasil, 2012).

Nessa conjuntura, a busca por novas terapêutica conduziu a indústria farmacêutica à descoberta dos princípios ativos da *Cannabis sativa*, o tetra-hidrocarbinol (THC) e o canabidiol (CBD). Tais compostos, também chamados de fitocannabinóides ou canabinóides externos, são capazes de interagir com receptores canabinóides modulando a transmissão da dor.

4.1 Sistema endocanabinóide

4.1.1 Expressão de receptores e neurotransmissão

O sistema endocanabinóide (ECS) possui um papel chave na regulação homeostática e plasticidade sináptica do cérebro humano (Silva-Cardoso, et al, 2021). De forma a promover tais efeitos, o ECS depende da interação entre os receptores canabinóides e seus respectivos ligantes no sistema nervoso. No tocante aos receptores do sistema endocanabinóide, os mesmos estão distribuídos por todo o sistema nervoso central e periférico. Dentre os quais, existem dois receptores primários: CB1 e CB2, e ambos são acoplados à proteína G (GPCRs) (Corrêa, 2019).

Os receptores canabinóides do tipo 1, por sua vez, estão predominantemente expressos no Sistema Nervoso Central (SNC), principalmente no neocórtex, hipocampo, gânglios da base, tronco cerebral e em áreas envolvidas na transmissão e modulação da dor, tais como substância cinzenta periaquedutal (PAG) e bulbo rostral ventromedial (RVM). Além disso, receptores CB1 também podem ser encontrados em terminais nervosos periféricos e em alguns locais extraneurais, como baço, olhos e endotélio dos vasos (Godoy-Matos, et al, 2006). Em geral, tais receptores se localizam em compartimentos pré-sinápticos e axonais, restringindo sua função à locais de atividade sináptica e bloqueiam a neurotransmissão através a inibição da enzima adenilato ciclase, abertura de canais de potássio e fechamento de canais de cálcio voltagem-dependentes (Clarke, et al, 2022).

No que tange aos receptores do tipo 2, dispõem de um padrão de expressão mais definido se comparados aos receptores do tipo 1 no encéfalo, porém são encontrados em maior volume em células e tecidos do sistema imune (Philpott, H. et al. 2017). No SNC, são expressos predominantemente nas células microgliais, macrófagos residentes do Sistema Nervoso Central, e, dessa maneira, têm influência da modulação da inflamação (Godoy-Matos, 2006). Outrossim, os receptores CB2 expressos em neurônios, podem controlar a função sináptica e estão envolvidos na dependência química e plasticidade sináptica (Silva-Cardoso, et al, 2021). Dessa forma, podem ter influência em pacientes em uso crônico de opióides, tal como será discutido posteriormente (Van de Donk, T. et al, 2019). Esses receptores também apresentam elevação de sua expressão após dor de caráter inflamatório ou neuropático com o intuito de bloquear a hipersensibilidade e nocicepção causadas pela inflamação (Smith, 2007).

4.1.2 Canabinóides endógenos e nocicepção

É necessário salientar, para melhor compreensão da relação entre os fitocanabinóides e a nocicepção, que existem agonistas endógenos dos receptores canabinóides, chamados de endocanabinóides (Reis, 2011). Tais substâncias incluem: anandamida (AEA), N-palmitoletanolamina (PEA) e glicerol 2-araquidonil (2-AG), e agem de formas distintas a depender do local em que seu receptor está localizado (Rocha, et al, 2007). Os ECs são sintetizados em neurônios pós-sinápticos e se ligam aos seus receptores no terminal pré-sináptico, constituindo um grupo conhecido como mensageiros retrógrados (Hill, 2015). Seus níveis são elevados consoante à necessidade fisiológica e em sítios específicos de lesão ou de sinalização nociceptiva excessiva (Galzerano, 2019). A AEA dispõe de ação periférica e, apesar de seu efeito ser através da ligação de, principalmente, CB1, não apresentou efeitos centrais (Romero, 2012). Esse endocanabinóide age na analgesia de fase inicial, não manifestando efeito notável na fase prolongada, porque é degradada rapidamente no meio extracelular. Perifericamente, a anandamida, demonstrou desempenho na atenuação de hiperalgesia, tanto inflamatória como não inflamatória (Malfait, 2000). Já o 2-AG se apresenta em níveis mais altos no cérebro, se comparado à anandamida e apresentou ação antinociceptiva na fase prolongada da dor (Desroches, et al., 2008). Além disso, tal substância também apontou diminuição na alodinia e hiperalgesia através da ativação dos receptores canabinóides, CB1 e CB2 (Genaro, et al, 2017). Dessa forma, esses mecanismos sugerem que os endocanabinóides apresentam efeito sinérgico na modulação da transmissão nociceptiva.

Outrossim, os dois ligantes endógenos supracitados (AEA e 2-AG), agem como neurotransmissores promovendo a modulação de outros agentes químicos e, no Sistema Nervoso Central, provocam uma inibição da transmissão GABAérgica e glutaminérgica na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e modulação da função de células on e off no bulbo rostral ventromedial (RVM) produzindo analgesia (Boehnke, 2019).

Por conseguinte, todos os componentes supracitados são expressos quase universalmente, ao longo das vias da dor e, desse modo, a possibilidade de controlar sua modulação através de canabinóides exógenos permitiria regular a transmissão nociceptiva em diversos locais do sistema nervoso.

4.2 *Cannabis sativa* - modulação do sistema endocanabinóide e potencial uso para manejo de dores crônicas

O melhor entendimento do funcionamento do sistema endocanabinóide foi imprescindível para analisar o papel dos endocanabinóides em diversas condições fisiológicas e/ou patológicas, incluindo sua influência nos mecanismos envolvidos na transmissão e inibição da dor. E, dessa maneira, possibilitou também avaliar a possibilidade da aplicação terapêutica de canabinóides exógenos como agentes farmacológicos.

Como citado em momento anterior, a planta *Cannabis sativa* é o principal alvo desta investigação por apresentar, aproximadamente, 80 compostos químicos que se enquadram como canabinóides. Dentre os quais, os principais são: o tetra-hidrocarbinol (THC) e o canabidiol (CBD), pois são quimicamente semelhantes aos canabinóides endógenos, em especial a anandamida e 2-araquidonoilglicerol (Hammel, et al, 2016). Desse modo, esses compostos têm a capacidade de interagir com os

receptores CB1 e CB2 e mimetizar os efeitos dos endocanabinóides. Porém, apesar de estruturalmente semelhantes, ambas as moléculas apresentam efeitos distintos. O THC é um composto psicoativo, o qual, a longo prazo, pode levar a efeitos adversos, tais como, prejuízos da memória de trabalho e função motora, paranoia e ansiedade. Já o CBD não dispõe do efeito psicoativo e, portanto, tem maior potencial terapêutico para tratamento de dores neuropáticas, oncológicas, da esclerose múltipla e inflamação (Xu, et al, 2021).

Em tese, a partir dos estudos selecionados nesta revisão, comprovou-se a eficácia do uso, especialmente, do canabidiol (CBD) em diversas condições desencadeadoras de dor, os quais possuíam desde componentes periféricos à componentes centrais. E, apesar de utilizarem número de amostras variáveis e métodos de análise distintos, de maneira geral, foi possível demonstrar os benefícios do uso da *Cannabis* medicinal para manejo da dor, dentre os quais foram observadas ação analgésica, anti-inflamatória, antinociceptiva e ansiolítica, além de eficácia contra o uso crônico de opióides (De Gregorio, et al, 2019).

O estudo desenvolvido por Eeswara, et al., (2022), utilizando um modelo de dor neuropática induzida em ratos, evidenciou que a administração de CBD reduziu a hipersensibilidade provocada pela lesão na medula espinal, sem efeitos adversos significativos. Da mesma forma, Razavi, et al., (2021), demonstrou que microinjeções de canabidiol no núcleo accumbens dos ratos atenuaram a dor inflamatória persistente nas fases mais tardias do teste de injeção de formalina. Porém, apesar de diversos ensaios descreverem a eficácia do CBD em baixas doses, existe uma variabilidade significativa nas mesmas (Genaro et al., 2017). Somando-se a isso, McDonagh, et. al., (2022), evidenciaram que altas doses de fitocanabinóides aumentam o risco de efeitos adversos, como tontura e sedação.

Outrossim, destacou-se nesta revisão que a dor crônica foi o tipo de dor no qual mais se buscou analisar a eficácia do uso de *Cannabis* na redução do sintoma. No ensaio clínico realizado por Abrams, et. al., (2007), 72% dos pacientes que utilizaram *Cannabis* inalada referiram melhora da dor neuropática associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Ademais, o caso da paciente feminina com dor crônica relacionada à neurofibromose tipo 1, concomitante com distúrbio de humor, dirigido por Hegazy, et. al., (2019), revelou melhora significativa dos sintomas físicos e psiquiátricos após o uso de canabidiol sublingual por três meses.

Em contrapartida, a análise observacional realizada por Guida, et. al., (2019), não demonstrou eficácia relevante em 68% dos sintomas de dor nos pacientes que utilizaram a *Cannabis* medicinal. Em outro estudo observacional, descrito por Gulbransen, et. al., (2020), os pacientes com sintomas neurológicos e dores crônicas relacionadas a causas oncológicas, não referiram melhora dos sintomas com o uso de óleo de canabidiol. Os demais pacientes, portadores de patologias não oncológicas, observaram melhora significativa na qualidade de vida.

No que concerne à relação do canabidiol e o uso de opióides, Capano, et. al., (2019), por meio de uma amostra de 131 pacientes, demonstrou que mais da metade dos usuários crônicos de opióides para dores crônicas, reduziram ou eliminaram totalmente o uso desse fármaco após a introdução do extrato do canabidiol em suas dietas. Além disso, 94% dos pacientes referiram melhora relevante na qualidade de vida.

5. Conclusão

Consoante aos dados da literatura avaliados neste trabalho, fica evidente a eficácia farmacológica dos fitocanabinóides, em especial do canabidiol (CBD), como opção terapêutica no manejo de condições dolorosas. Dessa forma, foi possível observar sua ação analgésica em diversas situações, não apenas proporcionando nocicepção, mas também como seus sintomas associados, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Cabe salientar, no entanto, que a substância apresentou maior eficácia em dores neuropáticas e pouca influência em pacientes oncológicos. Ademais, a introdução do canabidiol na rotina farmacológica de pacientes em uso de opióides impulsionou o desmame e eventual redução no uso desse medicamento. Por fim, é imprescindível ressaltar que a maioria dos estudos ainda estão na fase pré-clínica, carecendo de maiores evidências em humanos.

Assim, conclui-se que a utilização do canabidiol para manejo da dor é uma terapêutica promissora, a qual vem atraindo cada vez mais pesquisas para si, porém ainda se faz necessária uma compreensão mais aprofundada de seu uso prolongado e mecanismos de ação.

Como futuras pesquisas, destaca-se a necessidade de mais estudos que abordem a utilização do canabidiol para manejo da dor crônica e analisem os efeitos nos pacientes a longo prazo, uma vez que a maioria dos estudos existentes ainda não demonstram sua eficácia prolongada.

Referências

- Abrams, D. I., Jay, C. A., Shade, S. B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., Kelly, M. E., Rowbotham, M. C., & Petersen, K. L. (2007). *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial*. *Neurology*, 68(7), 515–521. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c>
- BRASIL. Ministério da Saúde. (2012). *Gabinete do Ministro. Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, DF, 02 de outubro de 2012*, from https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html
- Boehnke, K. F., Scott, J. R., Litinas, E., Sisley, S., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2019). *Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain*. *The journal of pain*, 20(7), 830–841. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.010>
- Capano, A., Weaver, R., & Burkman, E. (2020). *Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study*. *Postgraduate medicine*, 132(1), 56–61. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1685298>
- Clarke, S., Butcher, B. E., McLachlan, A. J., Henson, J. D., Rutolo, D., Hall, S., & Vitetta, L. (2022). *Pilot clinical and pharmacokinetic study of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain*. *PloS one*, 17(10), e0270543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270543>
- Corrêa, D. A.; et al. (2019) *Uso de canabinóides para manejo da dor crônica*. Retrieved from: <http://seer.uem.br/index.php/revistaumc/article/viewFile/772/550#:~:text=A%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20de%20canabin%C3%B3ides%20para,e%20em%20outros%20quadros%20sintom%C3%A1ticos.>>
- De Gregorio, D., McLaughlin, R. J., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., Enns, J., Lopez-Canul, M., Aboud, M., Maione, S., Comai, S., & Gobbi, G. (2019). *Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain*. *Pain*, 160(1), 136–150. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>
- Desroches, J., Guindon, J., Lambert, C., & Beaulieu, P. (2008). *Modulation of the anti-nociceptive effects of 2-arachidonoyl glycerol by peripherally administered FAAH and MGL inhibitors in a neuropathic pain model*. *British journal of pharmacology*, 155(6), 913–924. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.322>
- Eeswara, A., Pacheco-Spiwak, A., Jergova, S., & Sagen, J. (2023). *Combined non-psychoactive Cannabis components cannabidiol and β -caryophyllene reduce chronic pain via CB1 interaction in a rat spinal cord injury model*. *PloS one*, 18(3), e0282920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282920>
- Galzerano Guida, Julia, Orellana Navone, Cecilia Carina, Ríos Pérez, María Daniela, Coitiño González, Ana Laura, & Velázquez Ramos, Pablo Mariano. (2019). *Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudio preliminar*. *Revista Médica del Uruguay*, 35(4), 113-137. <https://doi.org/10.29193/rmu.35.4.5>
- Genaro, K., Fabris, D., Arantes, A. L. F., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Prado, W. A. (2017). *Cannabidiol Is a Potential Therapeutic for the Affective-Motivational Dimension of Incision Pain in Rats*. *Frontiers in pharmacology*, 8, 391. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00391>
- Godoy-Matos, A. F. de ., Guedes, E. P., Souza, L. L. de ., & Valério, C. M. (2006). *O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica*. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 390–399. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200025>
- 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. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101010>
- Hammell, D. C., Zhang, L. P., Ma, F., Abshire, S. M., McIlwrath, S. L., Stinchcomb, A. L., & Westlund, K. N. (2016). *Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis*. *European journal of pain* (London, England), 20(6), 936–948. <https://doi.org/10.1002/ejp.818>
- Hegazy, O., & Platnick, H. (2019). *Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report*. *Cureus*, 11(12), e6312. <https://doi.org/10.7759/cureus.6312>
- Hill K. P. (2015). *Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review*. *JAMA*, 313(24), 2474–2483. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6199>
- Holdcroft, A., Maze, M., Doré, C., Tebbs, S., & Thompson, S. (2006). *A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management*. *Anesthesiology*, 104(5), 1040–1046. <https://doi.org/10.1097/00000542-200605000-00021>
- Lopes, J.M. (2003) *Fisiopatologia da dor*. Permanyer Portugal, Lisboa.
- Malfait, A. M., Gallily, R., Sumariwalla, P. F., Malik, A. S., Andreakos, E., Mechoulam, R., & Feldmann, M. (2000). *The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(17), 9561–9566. <https://doi.org/10.1073/pnas.160105897>

- McDonagh, M. S., Morasco, B. J., Wagner, J., Ahmed, A. Y., Fu, R., Kansagara, D., & Chou, R. (2022). *Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review*. *Annals of internal medicine*, 175(8), 1143–1153. <https://doi.org/10.7326/M21-4520>
- Philpott, H. T., O'Brien, M., & McDougall, J. J. (2017). *Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis*. *Pain*, 158(12), 2442–2451. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>
- Razavi, Y., Rashvand, M., Sharifi, A., Haghparast, A., Keyhanfar, F., & Haghparast, A. (2021). *Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain*. *Neuroscience letters*, 762, 136141. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136141>
- Reis, G. M., Ramos, M. A., Pacheco, D.daF., Klein, A., Perez, A. C., & Duarte, I. D. (2011). *Endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide induces peripheral antinociception by activation of ATP-sensitive K⁺ channels*. *Life sciences*, 88(15-16), 653–657. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.017>
- Rocha, A. P. C., Krachete, D. C., LEMONICA, L., Carvalho, L. R., Barros, G. A. M., Garcia, J. B. dos S., & Sakata, R. K. (2007). *Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central*. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 57(1), 94–105. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000100011>
- Romero, T. R., Resende, L. C., Guzzo, L. S., & Duarte, I. D. (2013). *CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system*. *Anesthesia and analgesia*, 116(2), 463–472. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182707859>
- Smith, P. A., Selley, D. E., Sim-Selley, L. J., & Welch, S. P. (2007). *Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors*. *European journal of pharmacology*, 571(2-3), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.06.001>
- Silva-Cardoso, G. K., Lazarini-Lopes, W., Hallak, J. E., Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Garcia-Cairasco, N., & Leite-Panissi, C. R. A. (2021). *Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors*. *Neuropharmacology*, 197, 108712. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108712>
- Teixeira, M. J. (2019). *Fisiopatologia da dor*. In *Dor: manual para o clínico*. Atheneu
- Van de Donk, T., Niesters, M., Kowal, M. A., Olofsen, E., Dahan, A., & van Velzen, M. (2019). *An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia*. *Pain*, 160(4), 860–869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
- Varandas, C. M. B. (2013). *Fisiopatologia da Dor* [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde]. <http://hdl.handle.net/10284/3955>
- Xu, D. H., Cullen, B. D., Tang, M., & Fang, Y. (2020). *The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities*. *Current pharmaceutical biotechnology*, 21(5), 390–402. <https://doi.org/10.2174/1389201020666191202111534>