

Cannabis medicinal na gestão da dor crônica: Uma revisão de literatura narrativa

Medicinal cannabis in chronic pain management: A narrative literature review

Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico: Una revisión de la literatura narrativa

Recebido: 24/05/2024 | Revisado: 03/06/2024 | Aceitado: 04/06/2024 | Publicado: 07/06/2024

Hélen Assing

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0245-4185>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: helenassing63@gmail.com

Julia Viana do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3454-2273>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: juliavdn98@gmail.com

Paulo André Bardini Lemos Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6745-774X>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: pbardinilemos@gmail.com

Marilúcia de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9078-4866>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: mari-grb@hotmail.com

Alessandra Jonck Felisberto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4442-0352>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: alejonck19@gmail.com

Yasmim Basílio Henrique

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3811-7356>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: Yasmimhenrique@icloud.com

Gustavo José Vasco Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: gustavovasco.usp@gmail.com

Resumo

Objetivo: Esta revisão tem como objetivo examinar a literatura científica atual sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica, investigando os efeitos dos canabinoides, sua eficácia, segurança, mecanismos de ação e potencial terapêutico. Busca-se contribuir para uma melhor compreensão e aplicação clínica da cannabis medicinal como opção de tratamento para pacientes com dor crônica. Metodologia: Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, utilizando dados disponíveis em bases como LILACS, PubMed e BVS, com cruzamento dos descritores "dor crônica", "cannabis", "cannabis medicinal" e "farmacocinética" em português, inglês e espanhol. Resultados: A fisiopatologia da dor crônica é complexa, envolvendo interações neurais e neuroimunes, e está associada a condições como estresse, ansiedade e depressão. A cannabis medicinal, especialmente o CBD, demonstra potencial analgésico e anti-inflamatório, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar sua eficácia e segurança. Conclusão: A complexidade do uso de compostos da cannabis no tratamento da dor crônica é evidenciada. Embora haja promessas em relação ao THC e ao CBD, ainda há falta de dados sobre mecanismos, eficácia e segurança. Uma abordagem cautelosa, baseada em estudos clínicos e integrada a estratégias de tratamento mais amplas e individualizadas, é fundamental para orientar o uso clínico dessas substâncias.

Palavras-chave: Dor crônica; Cannabis; Cannabis medicinal; Farmacocinética.

Abstract

Objective: This review aims to examine the current scientific literature on the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic pain, investigating the effects of cannabinoids, their efficacy, safety, mechanisms of action, and therapeutic potential. The goal is to contribute to a better understanding and clinical application of medicinal cannabis as a treatment option for patients with chronic pain. Methodology: A narrative literature review was conducted using data available in databases such as LILACS, PubMed, and BVS, crossing the descriptors "chronic pain," "cannabis," "medicinal cannabis," and "pharmacokinetics" in Portuguese, English, and Spanish. Results: The pathophysiology of chronic pain is complex, involving neural and neuroimmune interactions, and is associated with conditions such as

stress, anxiety, and depression. Medicinal cannabis, especially CBD, demonstrates analgesic and anti-inflammatory potential, but further research is needed to confirm its efficacy and safety. Conclusion: The complexity of using cannabis compounds in the treatment of chronic pain is evident. Although there are promises regarding THC and CBD, there is still a lack of data on mechanisms, efficacy, and safety. A cautious approach, based on clinical studies and integrated into broader and more individualized treatment strategies, is essential to guide the clinical use of these substances.

Keywords: Chronic pain; Cannabis; Medicinal cannabis; Pharmacokinetics.

Resumen

Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo examinar la literatura científica actual sobre el uso de la cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico, investigando los efectos de los cannabinoides, su eficacia, seguridad, mecanismos de acción y potencial terapéutico. Se busca contribuir a una mejor comprensión y aplicación clínica de la cannabis medicinal como opción de tratamiento para pacientes con dolor crónico. **Metodología:** Se realizó una revisión de literatura narrativa, utilizando datos disponibles en bases como LILACS, PubMed y BVS, cruzando los descriptores "dolor crónico", "cannabis", "cannabis medicinal" y "farmacocinética" en portugués, inglés y español. **Resultados:** La fisiopatología del dolor crónico es compleja, involucrando interacciones neuronales y neuroinmunes, y está asociada a condiciones como estrés, ansiedad y depresión. La cannabis medicinal, especialmente el CBD, muestra potencial analgésico y antiinflamatorio, pero se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia y seguridad. **Conclusión:** La complejidad del uso de compuestos de cannabis en el tratamiento del dolor crónico se evidencia. Aunque hay promesas con respecto al THC y al CBD, aún falta información sobre los mecanismos, eficacia y seguridad. Un enfoque cauteloso, basado en estudios clínicos e integrado a estrategias de tratamiento más amplias e individualizadas, es fundamental para orientar el uso clínico de estas sustancias.

Palabras clave: Dolor crónico; Cannabis; Cannabis medicinal; Farmacocinética.

1. Introdução

A dor crônica constitui uma questão de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, comprometendo a qualidade de vida e apresentando um desafio significativo para os sistemas de saúde. Segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos reais ou potenciais aos tecidos do corpo humano (IASP, 2021). Esta definição abrange não apenas a dimensão física da dor, mas também seus aspectos emocionais e psicológicos, evidenciando sua complexidade e impacto abrangente.

A dor pode ser classificada de acordo com sua duração e natureza. A dor aguda é caracterizada por ser de curta duração e geralmente associada a uma lesão tecidual recente, desaparecendo quando a causa subjacente é tratada ou o tecido reparado. Em contraste, a dor crônica persiste por um período prolongado, frequentemente superior a seis meses, podendo ocorrer de forma contínua ou recorrente (Lucia, 2021). Esta forma de dor não apenas causa sofrimento físico, mas também afeta a saúde mental dos indivíduos acometidos. Ademais, a dor crônica está associada ao aumento dos custos de saúde, à perda de produtividade econômica e a diversos desafios sociais (IASP, 2021).

A influência da dor crônica na qualidade de vida é amplamente reconhecida, uma vez que afeta diretamente as atividades diárias, tarefas domésticas e atividades físicas das pessoas, além de impactar negativamente a capacidade de concentração, especialmente em ambientes de trabalho e estudo (Kanematsu et al., 2022).

A dor é um sintoma amplamente prevalente e figura entre as razões mais comuns para a busca por assistência médica. Estatísticas indicam que aproximadamente 80% da população mundial procura o sistema de saúde devido a essa condição. No contexto brasileiro, estima-se que a dor crônica afete entre 30% e 40% da população, destacando-se como a principal causa de absenteísmo, licenças médicas, aposentadoria precoce, indenizações trabalhistas e redução da produtividade. Esses dados ressaltam a dor como um desafio significativo de saúde pública (Ruviano & Filippin, 2012).

O tratamento da dor crônica representa um dilema clínico complexo, pois envolve não apenas aliviar o desconforto físico, mas também abordar os fatores psicossociais e emocionais associados à condição. Os tratamentos convencionais, como analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), são frequentemente prescritos para aliviar os sintomas da

dor crônica. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos está associado a uma série de riscos e efeitos colaterais adversos, incluindo dependência, tolerância e danos aos órgãos (Ghlichloo & Gerriets, 2024; Opioids, 2020; Rang et al., 2016).

Diante dessas limitações e desafios, há uma crescente demanda por abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes para o tratamento da dor crônica. Nesse contexto, a cannabis medicinal tem emergido como uma alternativa promissora, oferecendo uma abordagem mais natural e potencialmente menos prejudicial para o manejo da dor crônica.

A cannabis é uma planta com flores que contém uma variedade de compostos químicos ativos, conhecidos como canabinoides, que interagem com o sistema endocanabinoide do corpo humano (Turgeman & Bar-Sela, 2017). Dois dos canabinoides mais estudados são o canabidiol (CBD) e o tetrahidrocanabinol (THC), que demonstraram ter propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

A descoberta do sistema endocanabinoide e seus receptores, CB1 e CB2, abriu novas perspectivas para o entendimento da dor crônica e para o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e eficazes. O CB1 está amplamente distribuído no sistema nervoso central e está envolvido na modulação da dor e outras funções fisiológicas. Por outro lado, o CB2 está principalmente presente no sistema imunológico e está associado à resposta inflamatória e imunomodulação (Lessa et al., 2016).

Neste contexto, a cannabis medicinal tem sido investigada como uma potencial ferramenta terapêutica para o manejo da dor crônica, aproveitando os efeitos dos canabinoides no sistema endocanabinoide para aliviar o desconforto e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, apesar do crescente interesse e da evidência preliminar promissora, ainda há lacunas significativas no conhecimento científico sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da cannabis medicinal no contexto da dor crônica.

Portanto, este estudo visa revisar a literatura científica atual sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica. Serão examinados estudos que investigam os efeitos dos canabinoides na dor crônica, incluindo sua eficácia, segurança, mecanismos de ação e potencial terapêutico. Espera-se que esta revisão contribua para a compreensão e aplicação clínica da cannabis medicinal como uma opção de tratamento para indivíduos que sofrem de dor crônica.

2. Metodologia

Este estudo configura-se como uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é sintetizar e analisar qualitativamente as pesquisas existentes sobre o uso medicinal da cannabis no manejo da dor crônica. A revisão narrativa, diferentemente das revisões sistemáticas que seguem uma metodologia rigorosa e pré-definida para a seleção e análise dos estudos, caracteriza-se por ser mais flexível e descritiva. Seu principal propósito é fornecer um contexto teórico, identificar áreas de consenso e controvérsia e sugerir direções futuras para a pesquisa (Verdonk et al., 2022).

A pergunta de pesquisa que orientou este estudo foi: "Quais são os efeitos do uso da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica, incluindo sua eficácia, segurança, mecanismos de ação e potencial terapêutico, conforme a literatura científica atual?" Para responder a essa pergunta, a coleta de dados foi realizada nos meses de abril e maio de 2024, utilizando as bases de dados e bibliotecas virtuais Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS). Os descritores utilizados foram "dor crônica", "cannabis", "cannabis medicinal" e "farmacocinética", em português, inglês e espanhol, aplicando operadores booleanos "AND" e "OR" para refinar a busca.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, e acessíveis gratuitamente. Os critérios de exclusão incluíram textos incompletos e artigos que, embora contivessem as palavras-chave, não abordavam diretamente o tema central do estudo.

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas metodológicas para assegurar a relevância e a qualidade dos dados incluídos. Na primeira etapa, realizou-se a triagem dos títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados para determinar sua pertinência à pergunta de pesquisa. Utilizaram-se palavras-chave específicas e operadores booleanos para refinar a busca, selecionando apenas os artigos que demonstrassem uma clara relação com o tema central para a fase subsequente. Na segunda etapa, os textos completos dos artigos selecionados foram lidos minuciosamente para confirmar sua relevância e qualidade. Esta análise detalhada permitiu a extração de dados sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica.

Para garantir a atualidade dos dados, priorizou-se a inclusão de artigos publicados nos últimos cinco anos. No entanto, artigos mais antigos foram incluídos na introdução para fornecer uma contextualização histórica e detalhar a evolução do conhecimento sobre a cannabis medicinal. Esta abordagem assegurou uma revisão abrangente, fundamentada em evidências robustas e bem contextualizadas.

3. Resultados

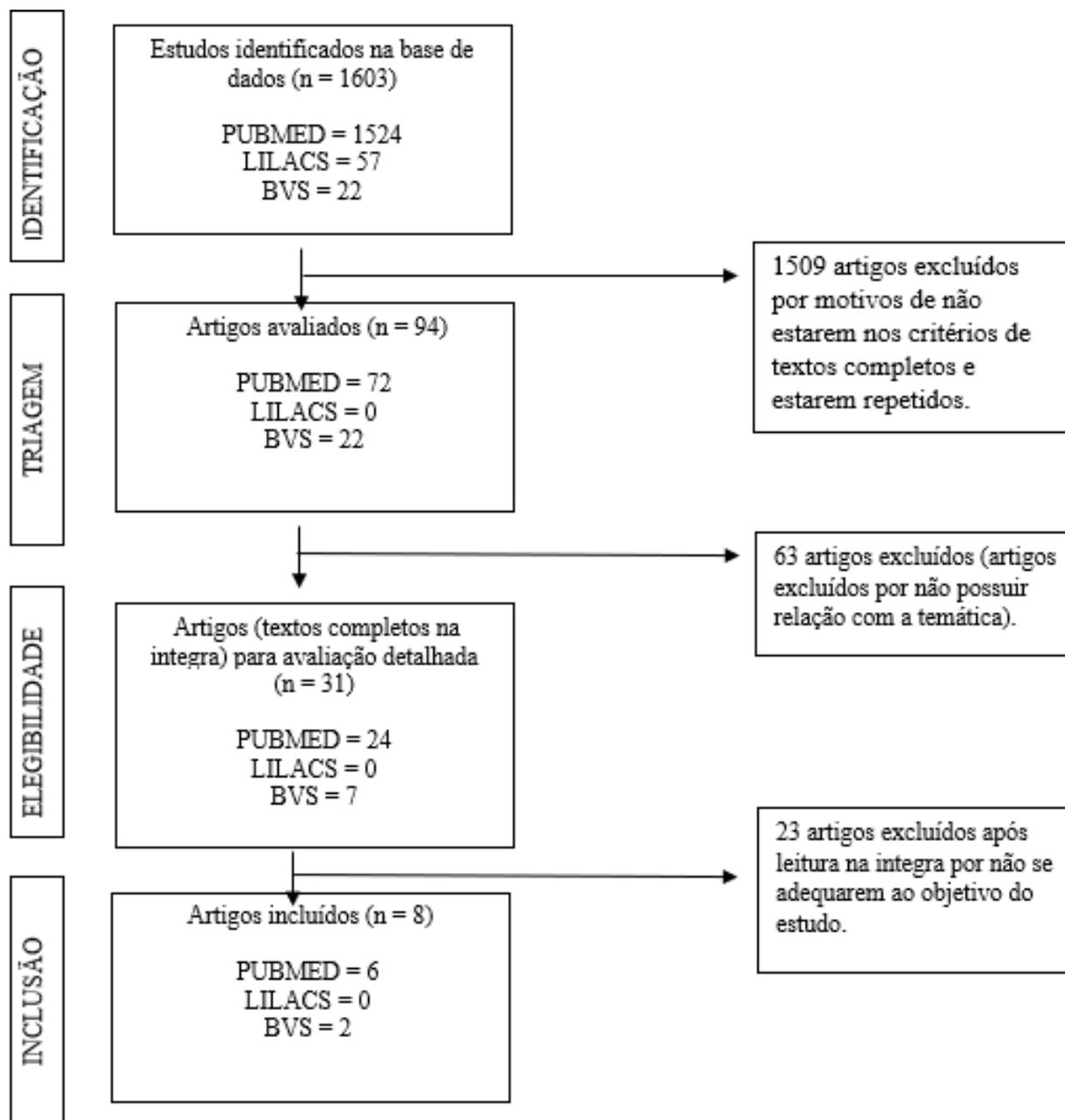
O processo de busca por artigos resultou na identificação preliminar de 1063 publicações. Utilizaram-se descritores específicos e operadores booleanos nas bases de dados LILACS, PUBMED e BVS para essa seleção. Posteriormente, na primeira etapa de triagem, 94 artigos foram considerados relevantes com base na análise dos títulos e resumos, indicando uma ampla disponibilidade de literatura sobre o tema.

Após uma avaliação mais aprofundada dos textos completos, 63 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa, destacando a necessidade de uma triagem criteriosa para garantir a qualidade e a relevância dos estudos incluídos.

Como resultado do processo de seleção, oito artigos foram identificados como contribuições significativas para a elaboração deste trabalho, por apresentarem achados relevantes e alinhados aos objetivos da pesquisa. Esses artigos foram considerados fontes confiáveis de informações sobre o uso medicinal da cannabis no tratamento da dor crônica.

Para fornecer uma compreensão detalhada do processo de seleção dos artigos, foi desenvolvido um fluxograma apresentado na Figura 1. Esse fluxograma oferece uma visualização clara e concisa das diferentes etapas de seleção dos estudos, desde a busca inicial até a inclusão dos artigos finais na revisão. Além disso, destaca a metodologia rigorosa aplicada na triagem e análise dos estudos, fortalecendo a transparência e a robustez do processo de revisão.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Os artigos selecionados foram sintetizados no Quadro 1, apresentando de forma concisa os autores, títulos e os principais achados pertinentes para a elaboração deste estudo.

Quadro 1 – Artigos selecionados.

Autor	Título	Conclusão/Achados Relevantes
(Zieglgänsberger et al., 2022)	Chronic Pain and the Endocannabinoid System: Smart Lipids – A Novel Therapeutic Option?	A cannabis, usada há séculos para fins medicinais, tem potencial terapêutico promissor para diversas condições médicas, apesar da complexa história legal e social que a envolve. Preparações de cannabis de espectro total impulsionam pesquisas e terapias promissoras. A novidade: spray bucal de cannabis solúvel em água estimula estudos clínicos.
(Martinez Naya et al., 2023)	Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol	Canabidiol não tem efeitos psicotrópicos do Δ^9 -THC e mostra potencial terapêutico significativo. O Canabidiol influencia em processos celulares e fisiológicos, atuando em alvos moleculares. Seus efeitos incluem ansiolíticos, modulação da dor crônica, redução da inflamação e ação antioxidante.
(Chayasirisobhon, 2021)	Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis	Os mecanismos de ação e farmacológico da Cannabis estão relacionados principalmente ao THC e CBD que se ligam a receptores endocanabinoides. Por não ter ação psicotrópica importante, o CBD tem potencial terapêutico muito relevante.
(Hameed et al., 2023)	Medical Cannabis for Chronic Nonmalignant Pain Management	Medicamentos como AINEs e opioides são as principais opções usados para alívio da dor crônica, porém o seu uso prolongado pode trazer efeitos adversos à saúde. Estudos consideram a cannabis como alternativa para dor crônica, com relatos de alívio e menos efeitos colaterais em comparação aos opiáceos. THC e CBD, ativos na cannabis ajudam reduzir a dor e frequência de sintomas ao modular o sistema endocanabinoide.
(Henderson et al., 2021)	Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain	Há muitos pacientes com prescrição de produtos medicinais a base de cannabis na Austrália com experiências legítimas de redução duradoura da dor crônica.
(Volcheck et al., 2023)	Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management	Quando a dor se torna crônica, o sistema nervoso central está sempre hiperexcitado mesmo quando não há estímulos sensoriais e isso pode afetar negativamente todos os aspectos da vida do paciente.
(Bell et al., 2024)	Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions	Estudos indicaram a eficácia dos canabinoides no alívio da dor crônica, principalmente com o uso de tetrahydrocannabinol. Os efeitos adversos são mais frequentes com esse composto, mas costumam ser leves e bem tolerados, pacientes relataram que os efeitos negativos se dissipam rapidamente após interrupção do tratamento.
(McDonagh et al., 2022)	Cannabis-Based Products for Chronic Pain	Intervenções com cannabis com alta proporção de tetrahydrocannabinol (THC) para canabinoides (CBD) podem ajudar em um curto prazo na melhora da dor crônica neuropática. Porém, podem aumentar os efeitos adversos de tontura e sedação.

Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

Considerando a natureza desta revisão narrativa da literatura, o escopo deste estudo restringe-se à análise da relevância da seleção apropriada do canabidiol (CBD) como intervenção terapêutica para o manejo da dor crônica.

Os estudos analisados apontam que a fisiopatologia da dor crônica é uma questão complexa, envolvendo uma interação intricada entre alterações neurais periféricas e centrais, juntamente com interações neuroimunes, especialmente durante processos inflamatórios. De fato, compreender os mecanismos subjacentes à dor crônica é crucial, especialmente considerando sua associação com condições como estresse, ansiedade e depressão, que frequentemente envolvem vias de modulação do medo.

No contexto do tratamento da dor crônica, Zieglgänsberger et al. (2022) destacam que os compostos derivados da cannabis têm sido objeto de considerável interesse. O THC, principal composto psicoativo da cannabis, pode induzir efeitos colaterais como medo e taquicardia, no entanto, o CBD, outro componente da cannabis, demonstrou ter propriedades que podem reduzir esses efeitos adversos do THC, além de mitigar algumas das alterações de humor associadas ao seu uso.

Hazekamp (2018), ressalta que enquanto os compostos derivados da cannabis, como o CBD, continuam a ser explorados como opções terapêuticas para o tratamento da dor crônica, é essencial continuar pesquisando e entendendo melhor seus mecanismos de ação, bem como otimizar suas formas de administração para garantir sua eficácia e segurança no manejo dessa condição debilitante. O óleo de cannabis, por exemplo, pode conter concentrações variadas de CBD, tetrahydrocannabinol (THC) e quantidades menores de canabinoides, dependendo principalmente da cepa de cannabis usada para extração, sendo considerado o produto mais popular neste momento. Também foram descobertos óleos ricos em canabigerol (CBG), por exemplo, e outros produtos provavelmente surgirão em breve. O óleo se tornou um modo de administração favorito para muitos usuários medicinais de cannabis e canabinoides por várias razões, em primeiro lugar, extratos concentrados permitem o consumo de uma grande dose de canabinoides em facilmente ingerível, além de não haver risco de intoxicação.

A literatura aponta que o canabidiol (CBD) pode ser promissor no tratamento da dor crônica devido ao seu efeito sobre os receptores do sistema endocanabinoide, quando o CBD se liga a esses receptores, há um bloqueio na liberação de neurotransmissores excitatórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA desempenha um papel essencial na transmissão da dor ao longo da via nociceptiva, sendo responsável por propagar os sinais de dor no sistema nervoso (Araújo et al., 2023).

Henderson et al. (2021) relatam a eficácia da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica, o que tem sido objeto de intenso debate devido a evidências heterogêneas. Revisões sistemáticas e meta-análises chegaram a conclusões mistas, com algumas apontando para benefícios substanciais e outras questionando a sua eficácia terapêutica. Embora os estudos pré-clínicos forneçam suporte para os efeitos analgésicos dos canabinoides, a qualidade da evidência clínica existente varia e permanece controversa.

A dor crônica é uma condição complexa que representa um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde, e os tratamentos comuns envolvem o uso de opioides. No entanto, as preocupações crescentes sobre os efeitos secundários graves e a epidemia de opiáceos levaram à procura de alternativas eficazes e mais seguras. Neste contexto, os compostos derivados da cannabis têm atraído interesse pelos seus potenciais benefícios no controle da dor e na redução do consumo de opiáceos, particularmente em pacientes com doenças crônicas, como a doença renal (Hameed et al., 2023).

Os produtos disponíveis no mercado atual contêm Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e/ou canabidiol (CBD). Apesar dos dados robustos de estudos em modelos animais, as evidências atuais de ensaios clínicos que avaliam a eficácia do THC e do CBD no tratamento da dor crônica são incompletas. Diante disso, os médicos devem considerar cuidadosamente as necessidades e os interesses dos pacientes na maconha medicinal, pesando os riscos potenciais contra a eficácia limitada. (Henderson et al., 2021).

Hameed et al. (2023) destaca que o sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel importante na regulação da dor, atuando ao nível neurológico e imunológico. Este sistema envolve a complexa interação de enzimas para a síntese e

metabolismo de endocanabinoides e receptores canabinoides, incluindo CB1 e CB2, encontrados nos sistemas nervoso central e periférico, respectivamente.

O estudo feito por Bell et al. (2024) retrata artigos que trazem evidências da eficácia de medicamentos a base de cannabis (CBM) no tratamento e manejo de sintomas em doenças crônicas associada a dor. E ao final pode-se concluir a eficácia, pois 38 dos 47 estudos vistos pelos escritores, relataram benefícios com o uso de CBM para dor crônica.

Em outro estudo de uma revisão sistemática e meta-análise de alta qualidade com 32 ensaios clínicos teve uma evidência de qualidade moderada a alta de que os medicamentos à base de cannabis produziram uma resposta positiva pequenas a muito pequena quanto ao alívio da dor (Wang et al., 2021). Mas, em contrapartida, entre 2010 e 2019 foram publicados 57 artigos sobre o uso de medicamentos à base de cannabis que forneceram informações heterogêneas que vão desde a conclusão da eficácia até o oposto disso (Eisenberg et al., 2022).

Estudos moleculares e pré-clínicos fornecem evidências do potencial dos canabinoides como agentes antinociceptivos. Uma meta-análise comparativa entre opioides e nabiona, um canabinoide sintético, não encontrou diferenças significativas no alívio da dor, sugerindo que os canabinoides podem ser tão eficazes quanto os opioides. Além disso, há evidências de que o consumo de cannabis está associado a taxas mais baixas de consumo de opiáceos entre os portadores de HIV, destacando o seu potencial como opção de tratamento alternativa (Hameed et al., 2023).

Segundo Chayasirisobhon (2021), a ação e a farmacocinética da cannabis estão centradas nos compostos tetrahydrocannabinol (THC) e canabinoides (CBD), porém tem ações diferentes. Ambos interagem com os receptores canabinóides CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide do corpo humano. O THC e o CBD entram no corpo por inalação ou ingestão oral. Após a ingestão oral, o THC é metabolizado no fígado em formas ativas e inativas. No entanto, a biodisponibilidade oral do THC é baixa, entre 4% e 12%, devido à metabolização hepática e à lipossolubilidade do composto. Já a inalação resulta em biodisponibilidade mais alta, entre 10% e 35%, com efeitos psicoativos mais rápidos e intensos devido à rápida absorção pulmonar.

O CBD, outro composto da cannabis, também interage com os mesmos receptores, embora não seja psicoativo. Sua farmacocinética é complexa, com biodisponibilidade oral baixa, em torno de 6%. A inalação melhora sua biodisponibilidade, entre 11% e 45%. O CBD, assim como o THC, é lipossolúvel e se distribui rapidamente nos tecidos do corpo, incluindo o cérebro e os órgãos adiposos (Chayasirisobhon, 2021).

Corroborando com os achados, o estudo de Martinez Naya et al. (2023), relata que o sistema endocanabinoide é composto por receptores CB1 e CB2 e por suas moléculas: araquinodonoil etanolamida (Anandamida) e 3,2-araquidonoil glicerol. Além das moléculas endógenas, nos receptores do SEC é possível ter interação dos fitocanabinoides, que são compostos naturais encontrados na planta de canábis como o Canabidiol (CBD). Os ligantes endógenos e os fitocanabinóides possuem a diferença quanto a sua meia vida, uma vez que aqueles derivados das plantas possui um efeito mais prolongado.

No entanto, apesar destas descobertas promissoras, as evidências humanas permanecem limitadas para justificar o uso generalizado de medicamentos à base de cannabis para tratar a dor na prática clínica. Além disso, é importante considerar os riscos e efeitos adversos, bem como as questões legais e regulamentares associadas ao consumo de cannabis (Hameed et al., 2023).

Em relação aos opioides, o tramadol é um medicamento amplamente utilizado no tratamento da dor, mas apresenta altos índices de abuso e dependência, principalmente entre homens adultos jovens. Embora a sua eficácia seja reconhecida, evidências crescentes destacam os seus potenciais efeitos secundários e complicações fatais, destacando a importância de uma abordagem equilibrada na prescrição e monitorização destes medicamentos (Nakhaee et al., 2021).

Em suma, à medida que os compostos de cannabis surgem como possíveis alternativas aos opioides para o tratamento

da dor crônica, é necessária mais investigação para compreender melhor a sua eficácia, segurança e papel potencial na prática clínica. Além disso, uma abordagem abrangente e multidisciplinar é essencial para o tratamento adequado da dor crônica, tendo em conta as necessidades individuais de cada paciente e os riscos associados às opções de tratamento disponíveis (Nakhaee et al., 2021).

Volcheck et al., (2023), descrevem o termo sensibilização central foi cunhado em 1989 por Woolf e King, cujos estudos em ratos mostraram que os neurônios da medula espinhal se tornam hiperexcitáveis ao longo do tempo após a lesão. Estudos subsequentes demonstraram que a sensibilização central pode ser mantida com ou sem estímulos periféricos contínuos e que alterações químicas, estruturais e funcionais no SNC podem levar a estados sustentados e aumentados de reatividade neural. Neste estado fisiopatológico, mesmo na ausência de estimulação sensorial, o sistema nervoso central fica superexcitado e a informação sensorial, seja interna ou externa ao corpo, é amplificada. Essa amplificação geralmente resulta em dor crônica, difusa, migratória, fadiga crônica, hiperestesia e muitos outros sintomas. A dor geralmente ocorre em áreas do corpo desconexas ou descoordenadas, e a avaliação médica não pode revelar nenhuma causa útil.

Com isso, em março de 2021 a Associação Internacional para o Estudo da DOR (IASP) declarou que devido à falta de provas de alta qualidade, ainda não apoia o uso geral de canabinóides para o tratamento da dor. (IASP, 2021). Com a busca por alternativas além dos opiáceos para o tratamento da dor com um perfil de segurança melhorado, as pesquisas em cima dos canabinóides começaram a ter maior visibilidade. Canabinóides são aqueles compostos ativos presentes na Cannabis, sendo que os dois principais são o THC e o CDB. O THC é o composto com propriedades psicoativas e com potencial de dependência, mas em estudos pré-clínicos demonstrou ter ação analgésica importante. O CDB não se acredita ter ações psicoativas importantes assim como o THC, mas tem também propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. O objetivo da revisão sistemática feita por McDonagh et al., (2022) é avaliar os benefícios e malefícios para o tratamento da dor crônica utilizando diferentes proporções de THC e CDB em um produto. O resultado mais significativo se deu em produtos sintéticos com alta proporção de THC para CDB e com proporções comparáveis entre eles, mas com melhorias moderadas e pequenas respectivamente (McDonagh et al., 2022).

5. Conclusão

O presente estudo ressalta a complexidade e a variedade de evidências relacionadas ao uso de compostos derivados da cannabis para o tratamento da dor crônica. Embora exista um corpo crescente de evidências tanto pré-clínicas quanto clínicas sugerindo o potencial analgésico do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD), ainda persistem lacunas substanciais em nossa compreensão dos mecanismos de ação, eficácia clínica e segurança desses compostos.

É evidente que a pesquisa nesse domínio está progredindo rapidamente, com novas descobertas relatadas regularmente. No entanto, é imperativo adotar uma abordagem criteriosa e baseada em evidências ao considerar o uso de compostos de cannabis para o manejo da dor crônica. Isso inclui a condução de estudos clínicos de alta qualidade, os quais podem oferecer insights valiosos sobre a eficácia comparativa, perfis de segurança e melhores regimes posológicos para esses compostos.

Além disso, é crucial reconhecer que o tratamento da dor crônica é multifacetado e muitas vezes requer uma abordagem integrada, que pode abranger intervenções farmacológicas, terapias não farmacológicas, modificações no estilo de vida e apoio psicossocial. Os compostos derivados da cannabis podem desempenhar um papel nesse contexto, mas devem ser considerados como parte de uma estratégia de tratamento mais ampla e individualizada.

Por fim, é essencial que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre as evidências mais recentes relacionadas ao uso de compostos derivados da cannabis no tratamento da dor crônica, a fim de orientar seus pacientes de maneira adequada

e ética. Ao mesmo tempo, é fundamental manter um diálogo aberto com os pacientes sobre os potenciais benefícios e riscos desses tratamentos, permitindo-lhes tomar decisões informadas sobre sua saúde e bem-estar.

Referências

- Araújo, M., Almeida, M. B., & Araújo, L. L. N. (2023). Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. *BrJP*. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230028-pt>
- Bell, A. D., MacCallum, C. A., Margolese, S., Walsh, Z., Wright, P., Daeninck, P. J., Mandarino, E., Lacasse, G., Jagpaal Kaur Deol, Lauren de Freitas, Michelle St Pierre, Belle-Isle, L., Gagnon, M., Bevan, S., Sanchez, T., Arlt, S., Monahan-Ellison, M., O'Hara, J., Boivin, M., & Costiniuk, C. T. (2023). *Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions*. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0156>
- Chayasirisobhon, S. (2020). Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *The Permanente Journal*, 24(5). <https://doi.org/10.7812/tpp/19.200>
- Eisenberg, E., Morlion, B., Brill, S., & Häuser, W. (2022). Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations. *European Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1002/ejp.1946>
- Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2022). *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613522/>
- Hameed, M., Prasad, S., Jain, E., Dogrul, B. N., Al-Oleimat, A., Pokhrel, B., Chowdhury, S., Co, E. L., Mitra, S., Quinonez, J., Ruxmohan, S., & Stein, J. (2023). Medical Cannabis for Chronic Nonmalignant Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01101-w>
- Hazekamp, A. (2018). *The Trouble with CBD Oil. Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1(1), 65–72. <https://doi.org/10.1159/000489287>
- Henderson, L. A., Kotsirilos, V., Cairns, E. A., Ramachandran, A., Peck, C. C., & McGregor, I. S. (2021). Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. *Australian Journal of General Practice*, 50(10), 724–732. <https://doi.org/10.31128/ajgp-04-21-5939>
- International Association for the Study of Pain. (2021). Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP). <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>
- Kanematsu, J. dos S., Atanazio, B., Cunha, B. F., Caetano, L. P., & Arada, D. M. Y. (2022). Impacto da dor na qualidade de vida do paciente com dor crônica. *Revista de Medicina*, 101(3). <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v101i3e-192586>
- Lessa, M. A., Cavalcanti, I. L., & Figueiredo, N. V. (2016). Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Revista Dor*, 17(1). <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>
- Lúcia, A., Raithy, R., Pró-Reitor De Gestão, P., Carlos, P., Bispo, J., Oliveira, F., Hebe, C., Campos, M., Joelma, R., Parente, C., Alencar, M., Fares, J., Alberto, J., De Sá Juarez, S., Simões, A., Lia, Q., Vieira, B., Das Graças Da, M., Maria Do Perpétuo, S., & Cardoso, S. (n.d.). *Universidade do Estado do Pará Reitor Rubens Cardoso da Silva Vice-Reitor Clay Anderson Nunes Chagas Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação Renato da Costa Teixeira Pró-Reitora de Graduação Ana da Conceição Oliveira Pró-Reitora de Extensão*. https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2021/01/manual_dor.pdf
- Martinez Naya, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Abbate, A., & Toldo, S. (2023). Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(16), 5980. <https://doi.org/10.3390/molecules28165980>
- 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). <https://doi.org/10.7326/M21-4520>
- Nakhaee, S., Hoyte, C., Dart, R. C., Askari, M., Lamarine, R. J., & Mehrpour, O. (2021). A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicology*, 39(2), 293–310. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00569-0>
- Opioids*. (2012). PubMed; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643200/>
- Rang, H., Bs, M., Dphil, M., Fbpharmacols, H., Frs, F., Henderson, G., & Fsb, F. (2016). *Rang & Dale: Farmacologia OITAVA ED IÇ Ã O*. <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>
- Ruviaro, L. F., & Filippin, L. I. (2012). Prevalência de dor crônica em uma Unidade Básica de Saúde de cidade de médio porte. *Revista Dor*, 13(2), 128–131. <https://doi.org/10.1590/s1806-00132012000200006>
- Turgeman, I., & Bar-Sela, G. (2017). Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence for Popular Indications. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 19(2), 85–88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457056/>
- Verdonk, P., Bendien, E., & Appelman, Y. (2022). Menopause and work: A narrative literature review about menopause, work and health. *Work*, 72(2), 1–14. <https://doi.org/10.3233/wor-205214>
- Volcheck, M. M., Graham, S. M., Fleming, K. C., Mohabbat, A. B., & Luedtke, C. A. (2023). Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 90(4), 245–254. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22019>

Wang, L., Hong, P. J., May, C., Rehman, Y., Oparin, Y., Hong, C. J., Hong, B. Y., AminiLari, M., Gallo, L., Kaushal, A., Craigie, S., Couban, R. J., Kum, E., Shanthanna, H., Price, I., Upadhye, S., Ware, M. A., Campbell, F., Buchbinder, R., & Agoritsas, T. (2021). Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 374, n1034. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1034>

Zieglgänsberger, W., Brenneisen, R., Berthele, A., Wotjak, C. T., Bandelow, B., Tölle, T. R., & Lutz, B. (2022). Chronic Pain and the Endocannabinoid System: Smart Lipids – A Novel Therapeutic Option? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 61–75. <https://doi.org/10.1159/000522432>