

Aplicabilidade da *Cannabis* e seus derivados no manejo da dor crônica

Applicability of Cannabis and its derivatives in the management of chronic pain

Emmanuel de Oliveira Carneiro¹, Bruna Rossi², Adriana Lopes de Freitas³, Francisco José Germano Hennemann⁴, Giovanna Rangel dos Santos⁵, Hermes Castro de Araujo Junior⁶, Maraisa do Nascimento⁷

RESUMO

Introdução: a dor crônica é um problema de saúde pública que acarreta prejuízos pessoais e sociais, que se caracteriza como uma dor cuja duração é maior que o esperado ou que acompanha uma doença crônica. Atualmente, produtos derivados da planta *Cannabis sativa*, como o canabidiol e o tetraidrocannabinol, são fonte de interesse de estudos diversos, devido a suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. **Objetivo:** avaliar as principais descobertas e avanços da utilização de derivados de *Cannabis* no tratamento da dor crônica, por meio de uma revisão integrativa da literatura. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura cujo levantamento bibliográfico foi realizado em dezembro de 2023 por meio da consulta às bases da PubMed®, Science Direct, LILACS, BDNF e MEDLINE via BVS. **Resultados:** Em sua totalidade, foram encontrados 143 artigos. Após leitura inicial dos títulos e resumos, foram selecionados 99 artigos para dar prosseguimento ao estudo. Destes, um total de 11 trabalhos estavam aptos para análise nesta revisão após a aplicação dos critérios de exclusão. **Conclusão:** há necessidade de mais estudos acerca da interação medicamentosa dos canabinoides com outras drogas e uma reformulação de protocolos regulatórios para uma melhor utilização de derivados de *Cannabis* na dor crônica.

Palavras-chave: *Cannabis*. Dor crônica. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: chronic pain is a public health problem that causes personal and social harm, characterized as pain that lasts longer than expected or that accompanies a chronic disease. Currently, products derived from the *Cannabis sativa* plant, such as cannabidiol and tetrahydrocannabinol, are a source of interest in various studies, due to their analgesic, anti-inflammatory and neuroprotective properties. **Objective:** to evaluate the main discoveries and advances in the use of *Cannabis* derivatives in the treatment of chronic pain, through an integrative literature review. **Methodology:** This is an integrative review of the literature whose bibliographic survey was carried out in December 2023 by consulting the databases of PubMed®, Science Direct, LILACS, BDNF and MEDLINE via BVS. **Results:** In total, 143 articles were found. After initially reading the titles and abstracts, 99 articles were selected to continue the study. Of these, a total of 11 studies were eligible for analysis in this review after applying the exclusion criteria. **Conclusion:** there is a need for more studies on the drug interaction of cannabinoids with other drugs and a reformulation of regulatory protocols for better use of *Cannabis* derivatives in chronic pain.

Keywords: *Cannabis*. Chronic pain. Pharmacological treatment.

¹ Farmacêutico, Auditor de Serviços de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul.
E-mail: emmanuel.carneiro@gmail.com
Orcid: 0009-0004-0350-1289

² Médica, Renovare Centro de Serviços Terapêuticos LTDA.
E-mail: drabrunarossi@gmail.com
Orcid: 0000-0002-9037-5644

³ Médica veterinária graduada pela Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo, SP.
E-mail: MVAdrianaFreitas@outlook.com
Orcid: 0000-0003-4968-6624

⁴ Graduando em Medicina pela Universidade de Taubaté (UNITAU).
E-mail: francisco.ghennemann@gmail.com
Orcid: 0009-0009-4280-5249

⁵ Graduanda em Medicina pela Universidade de Taubaté (UNITAU).
E-mail: giovanna.rangel22@outlook.com.br
Orcid: 0009-0002-4955-9967

⁶ Graduando em Medicina pela Universidade de Fortaleza - UNIFOR.
E-mail: hermescaj@edu.unifor.br
ORCID: 0000-0002-4165-2748

⁷ Fisioterapeuta, Doutoranda em Tecnologia em Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR.
E-mail: Nascimento.maraisa@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5482-0707

1. INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor “IASP” define a dor crônica como aquela que persiste por períodos prolongados, além do tempo esperado para a cura da lesão inicial, ou que está associada a doenças crônicas que causam dor ao longo do tempo, geralmente por três meses ou mais. Essa definição enfatiza que a dor crônica não é apenas um sintoma de uma condição subjacente, mas pode ser considerada uma condição em si mesma (RAJA *et al.*, 2020).

A dor crônica afeta aproximadamente 30% da população global, representando um dos principais problemas de saúde e liderando a lista de anos vividos com incapacidade em todo o mundo (GBD, 2016). No Brasil, cerca de 37% da população sofre com dor crônica, revelando sua relevância como um grande desafio de saúde pública, de acordo com o Projeto Brasil Sem Dor da SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor). Esse fenômeno multidimensional impacta não apenas a função física, mas também aspectos emocionais, sociais e cognitivos, resultando em um ônus considerável em termos de sofrimento humano e custos socioeconômicos (GATCHEL *et al.*, 2014; MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019).

O interesse crescente em estratégias terapêuticas alternativas para dor crônica levou ao destaque a utilização de compostos naturais como o canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol (THC), componentes extraídos da planta *Cannabis sativa*, reconhecidos por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Estes compostos interagem com receptores canabinoides e sistemas de neurotransmissão, influenciando a percepção da dor e a resposta inflamatória, evidenciando sua eficácia e segurança (HILL, 2015; LAPRAIRIE *et al.*, 2015).

Estudos pré-clínicos e clínicos examinaram o potencial terapêutico dos derivados da *Cannabis sativa* na dor crônica, apresentando evidências sólidas de sua eficácia (VUČKOVIĆ *et al.*, 2018; BOEHNKE *et al.*, 2019a), confirmando sua capacidade de reduzir a dor em condições como neuropatia periférica e artrite reumatoide, indicando sua relevância terapêutica em diversas doenças associadas à dor crônica como osteoartrite, neuropatia, Parkinson, esclerose múltipla (PHILPOTT *et al.*, 2017; DE GREGORIO *et al.*, 2019; ABRAHAM *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020). Além disso, observaram a segurança e tolerância dos canabinoides, promovendo seu uso em longo prazo no tratamento da dor crônica, minimizando possíveis efeitos adversos e

evidenciando seu potencial como opção de tratamento alternativo ou complementar aos métodos convencionais (BOEHNKE *et al.*, 2019a; ELSAID; KLOIBER; LE FOLL, 2019).

Ressalta-se a complexidade jurídica e regulatória envolvendo o uso da *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento da dor crônica, enfatizando as dificuldades na aplicação clínica devido às lacunas nos regulamentos e nas práticas atuais (OLIVEIRA, 2016; GREGORIO; MASCARENHAS, 2022). Deste modo, torna-se necessária a realização de estudos adicionais para preencher essas lacunas e reformular os protocolos regulatórios, com o objetivo de facilitar uma utilização mais efetiva destas substâncias como alternativa terapêutica para indivíduos que sofrem de dor crônica (OLIVEIRA, 2016; GREGORIO; MASCARENHAS, 2022). Diante desse contexto, este trabalho busca evidenciar os avanços recentes e as descobertas significativas dos estudos sobre o uso da *Cannabis* e seus derivados no manejo da dor crônica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Esta investigação foi fundamentada em seis etapas: elaboração da questão de pesquisa; busca na literatura e amostragem; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação crítica das evidências incluídas; interpretação dos resultados; síntese do conhecimento e apresentação da revisão. A questão de pesquisa foi estruturada considerando os domínios da estratégia PICO (SOARES *et al.*, 2016). Desse modo, este estudo foi conduzido pela seguinte questão norteadora: “O que as evidências científicas mostram sobre a utilização da *Cannabis* e de seus derivados no tratamento da dor crônica?”

O levantamento bibliográfico foi realizado em dezembro de 2023 por meio da consulta às bases da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed®), Science Direct, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados em Enfermagem (BDENF) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a seleção dos estudos seguiu-se as recomendações do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA (FRANCIULLI *et al.*, 2016).

Conforme exposto na Figura 1, inicialmente aplicou-se os critérios de inclusão e de exclusão para a seleção dos artigos. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos, resumos e leitura detalhada dos estudos. Nesse sentido, os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram os seguintes: artigos primários, disponíveis na íntegra, publicados no recorte temporal de 2019 a 2023, que estivessem nos idiomas português ou

inglês e que tratassem da utilização de canabinoides no tratamento da dor crônica em seres humanos. Os critérios de exclusão foram: estudos que não respondessem à questão norteadora, estudos de revisão narrativa, integrativa, revisão sistemática, livros e documentos, tese/dissertação, estudos em modelos animais ou aqueles que não estivessem disponíveis integralmente de forma gratuita. Outrossim, ressalta-se que os artigos duplicados foram contabilizados somente uma vez.

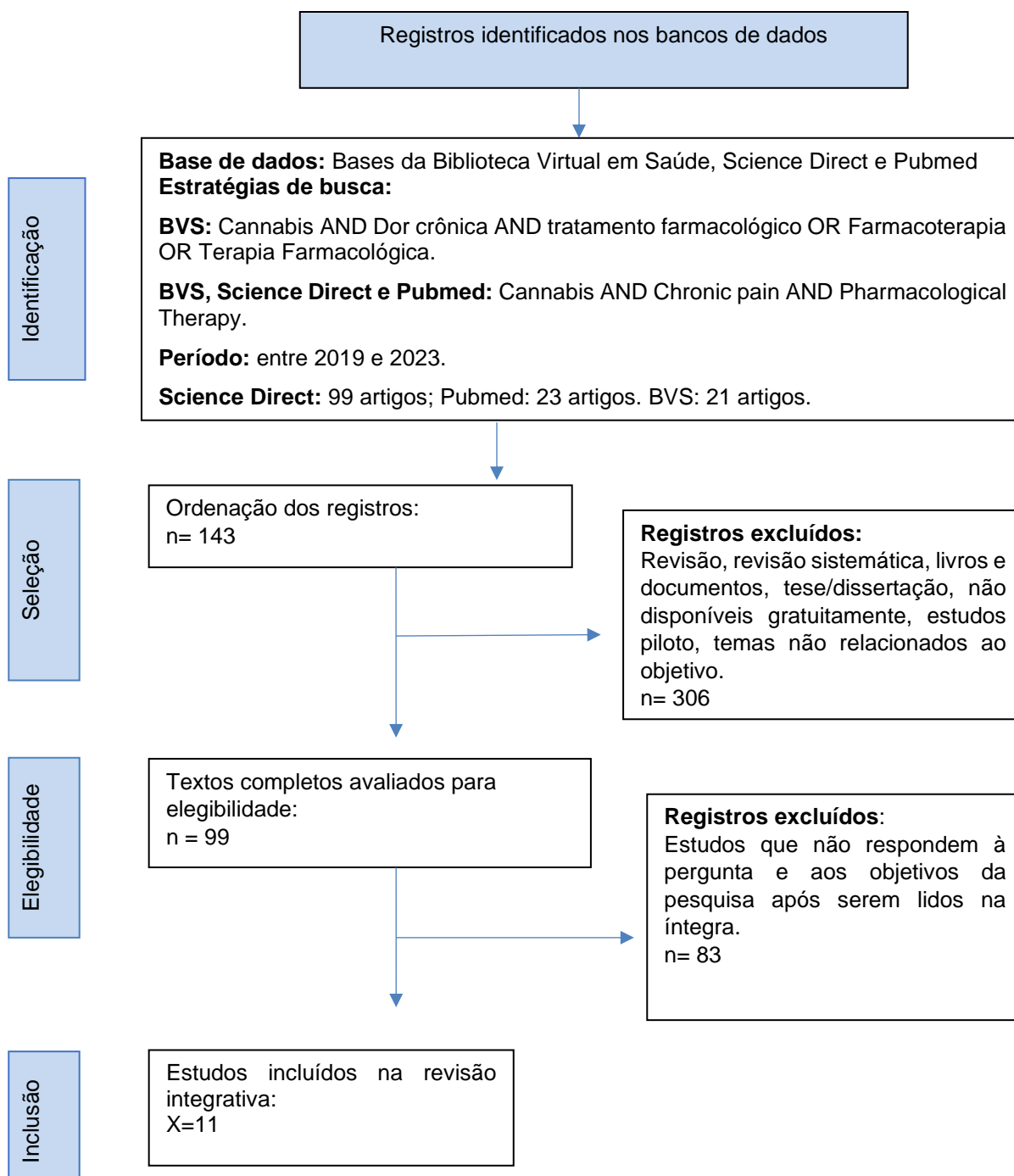


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos primários, de acordo com a recomendação PRISMA. Teresina – PI, Brasil, 2023. **Fonte:** Autores, 2023.

3. RESULTADOS

Em sua totalidade, foram encontrados 143 artigos. Após leitura inicial dos títulos e resumos, foram selecionados 99 artigos para dar prosseguimento ao estudo. Com base nos levantamentos realizados a partir dos estudos clínicos presentes em cada artigo, buscou-se aqueles que tivessem como temática principal o tratamento farmacológico da dor crônica por meio da utilização de *Cannabis* e/ou seus derivados, como o CBD e o THC. Após a leitura dos artigos e a aplicação dos critérios de exclusão, conforme descrito na metodologia, um total de 11 trabalhos estavam aptos para análise nesta revisão. Destacase que estes estudos foram selecionados e organizados de acordo com o título, tipo de pesquisa, autor, ano de publicação e revista (Tabela 1) e conforme autor, ano, objetivo do artigo e considerações principais (Tabela 2).

Tabela 1: Caracterização das produções incluídas na revisão conforme título, autor, ano, país e revista. Teresina, Piauí, Brasil, 2023.

| Nº | Título/Design de estudo | Autor/Ano | Revista |
|----|---|-------------------------------|---|
| 1 | Oral cannabidiol (CBD) as add-on to paracetamol for painful chronic osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial | PRAMHAS <i>et al.</i> , 2023 | The Lancet Regional Health – Europe |
| 2 | Within-subject, double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of combining the cannabinoid dronabinol and the opioid hydromorphone in adults with chronic pain | CAMPBELL <i>et al.</i> , 2023 | Neuropsychopharmacology |
| 3 | Real-Time Monitoring of Cannabis and Prescription Opioid Co-Use Patterns, Analgesic Effectiveness, and the Opioid-Sparing Effect of Cannabis in Individuals With Chronic Pain | MUN <i>et al.</i> , 2022 | The Journal of Pain |
| 4 | Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study | FRANE <i>et al.</i> , 2022 | Journal of Cannabis Research |
| 5 | Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial | CHAVES <i>et al.</i> , 2020 | Pain & Substance Use Disorders |
| 6 | Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease | ABRAMS <i>et al.</i> , 2020 | Journal of American Medical Association - JAMA Network Open |

| | | |
|----|---|--|
| 7 | High-Frequency Medical Cannabis Use Is Associated With Worse Pain Among Individuals With Chronic Pain | BOEHNKE <i>et al.</i> , The Journal of Pain 2020 |
| 8 | Cannabis Use Preferences and Decision-making Among a Cross-sectional Cohort of Medical Cannabis Patients with Chronic Pain | BOEHNKE <i>et al.</i> , The Journal of Pain 2019 |
| 9 | Pain Relief as a Motivation for Cannabis Use Among Young Adult Users With and Without Chronic Pain | FALES <i>et al.</i> , 2019 The Journal of Pain |
| 10 | Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain | BOEHNKE <i>et al.</i> , The Journal of Pain 2019 |
| 11 | An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia | VAN DE DONK <i>et al.</i> , 2019 Pain |

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 2: Análise do conteúdo dos artigos. Teresina, Piauí, Brasil, 2023.

| Autor | Objetivo do Artigo | Considerações Principais |
|-------------------------------|---|--|
| PRAMHAS <i>et al.</i> , 2023 | Investigar os efeitos de altas doses de canabidiol oral administradas por oito semanas em associação ao paracetamol na dor, funcionalidade e avaliação global dos pacientes com osteoartrite dolorosa do joelho sintomática crônica. | Em pacientes com osteoartrite dolorosa do joelho sintomática crônica, altas doses de canabidiol oral não tiveram efeito analgésico adicional comparado com placebo, quando administradas em associação ao paracetamol. Portanto, este estudo não resultou em evidência para o uso de canabidiol como suplemento analgésico em pacientes com osteoartrite dolorosa do joelho sintomática crônica. |
| CAMPBELL <i>et al.</i> , 2023 | Avaliar o efeito analgésico combinado de opioides oral (hidromorfona) e Δ -9-tetraidrocanabinol (dronabinol), bem como seus efeitos sobre a condição física e cognitiva e potencial de abuso humano entre indivíduos com osteoartrite de joelho. | As doses testadas de dronabinol, que são as comumente prescritas em indivíduos com dor crônica, não melhoraram o perfil analgésico da hidromorfona, mas aumentaram a taxa de potencial de abuso e eventos adversos. |
| MUN <i>et al.</i> , 2022 | Investigar as razões de escolha do medicamento para manejo da dor (apenas opioides, apenas <i>Cannabis</i> ou co-uso) e seus efeitos nas mudanças na severidade da dor, bem como se o consumo diário total de opioides muda quando se associa com <i>Cannabis</i> em comparação com uso de apenas opioides. | O presente estudo mostra evidência preliminar nos padrões de co-uso de <i>Cannabis</i> e opioides, assim como os efeitos do co-uso na dor e na dose de opioides em um cenário de mundo real. Nessa amostra, não foi encontrada evidência de que o uso de <i>Cannabis</i> teria efeito na redução da dor em próximo episódio ou na diminuição do uso de opioides. |
| FRANE <i>et al.</i> , 2022 | Avaliar os efeitos do canabidiol percebidos pelos pacientes nos sintomas da artrite. | Os resultados deste estudo permitiram associar o uso de canabidiol e melhoras nos sintomas dos pacientes com artrite e redução no uso de outros medicamentos. |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| CHAVES <i>et al.</i> , 2020 | Determinar o benefício do uso de óleo de <i>Cannabis</i> rico em THC nos sintomas e qualidade de vida de pacientes com fibromialgia. | O grupo que utilizou <i>Cannabis</i> apresentou uma redução significativa no escore no Questionário de Impacto da Fibromialgia, em comparação com o grupo placebo e com o escore de base, sem relatos de efeitos adversos intoleráveis. |
| ABRAMS <i>et al.</i> , 2020 | Comparar a eficácia de <i>Cannabis</i> inalada (como uma taxa de aproximadamente 1:1 de THC e CBD) versus placebo inalado como adjuvante aos opioides no alívio da dor crônica em adultos com anemia falciforme. | Este ensaio clínico identificou que a <i>Cannabis</i> foi segura. A <i>Cannabis</i> inalada foi mais efetiva que o placebo na interferência no humor, no entanto não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de dor entre os grupos <i>Cannabis</i> e placebo. |
| BOEHNKE <i>et al.</i> , 2020 | Avaliar a associação entre frequências de uso diário de <i>Cannabis</i> com a severidade da dor e com medidas de qualidade de vida relevantes para a dor, como ansiedade e sintomas depressivos, e preferências das formas de uso da <i>Cannabis</i> (vias de administração e proporção de canabinoides). | Este estudo sugere que menores frequências de uso diário de <i>Cannabis</i> estão associadas com melhor perfil clínico, bem como com menor risco de preferência por fumar ou utilizar produtos com alto teor de THC, entre os participantes do estudo que auto-relataram uso médico exclusivo da <i>Cannabis</i> . |
| BOEHNKE <i>et al.</i> , 2019 | Caracterizar o uso da <i>Cannabis</i> e a tomada de decisão entre os diferentes produtos a base de <i>Cannabis</i> por meio de um estudo transversal contínuo nacional (norte-americano) realizado com usuários de <i>Cannabis</i> medicinal com dor crônica. | Este estudo demonstrou uma grande variabilidade de preferência entre os diferentes produtos à base de <i>Cannabis</i> por parte dos usuários de <i>Cannabis</i> medicinal para o tratamento de dor crônica. Essas diferenças de preferência quanto aos produtos e suas vias de administração estão associadas ao sexo do usuário, suas intenções por trás do uso e sua experiência prévia com <i>Cannabis</i> . |
| FALES <i>et al.</i> , 2019 | Determinar a taxa de dor crônica em uma amostra de jovens adultos usuários de <i>Cannabis</i> e explorar em que extensão o alívio da dor é uma motivação para seu uso. | Este estudo compara as motivações para o uso de <i>Cannabis</i> e descreve as diferenças entre os padrões de consumo em uma amostra da comunidade de usuários adultos jovens com e sem dor crônica. Foi evidenciado que o alívio da dor é a principal motivação para usuários com dor. No entanto, tanto usuários com e sem dor crônica relataram experiências negativas relacionadas ao uso de <i>Cannabis</i> . |
| BOEHNKE <i>et al.</i> , 2019 | Investigar a substituição de medicamentos tradicionais para alívio da dor por <i>Cannabis</i> medicinal, bem como as mudanças na dor e na saúde como um todo após a utilização de <i>Cannabis</i> . | Este estudo observacional transversal apresenta resultados que corroboram estudos clínicos prévios que sugerem que <i>Cannabis</i> pode ser um analgésico efetivo e tem potencial para substituir o uso de opioides. Os pacientes relataram melhora na dor, na saúde e menores efeitos adversos com a substituição. |
| VAN DE DONK <i>et al.</i> , 2019 | Avaliar os efeitos analgésicos da inalação de <i>Cannabis</i> em quatro diferentes formulações com diferentes concentrações de THC e CBD em pacientes com dor crônica oriunda de fibromialgia. | Este ensaio clínico demonstrou que os canabinoides inalados apresentam comportamento complexo em pacientes com dor crônica, com pequena resposta analgésica após inalação única. Sugere-se que, nesses pacientes, CBD e THC apresentam interação farmacocinética sinérgica, mas farmacodinâmica antagônica. |

Fonte: Dados da pesquisa

4. DISCUSSÃO

A *Cannabis* é composta por mais de quinhentas substâncias, incluindo 104 tipos de canabinoides, sendo os mais importantes o THC e o CBD. O THC é um agonista parcial dos receptores canabinoides presentes no organismo, apresentando efeitos psicoativos, além de efeitos analgésicos, sedativos e anti-náusea. Já o CBD é um antagonista dos receptores canabinoides e não possui efeito psicoativo, tem ação como analgésico, sedativo, anticonvulsivante, anti-inflamatório, neuroprotetor e, quando utilizado em conjunto com o THC, antagoniza os efeitos psicóticos e ansiogênicos causados por ele. Diferentes cepas da *Cannabis* apresentam diferentes proporções THC:CBD, sendo cultivadas de acordo com o objetivo de uso da planta (NASEM, 2017).

Estudos clínicos recentes mostraram que a *Cannabis* pode ser eficaz no manejo da dor crônica. Os resultados são ainda mais promissores quando considerados estudos observacionais, como pôde-se constatar em artigos revisados neste trabalho. Nos Estados Unidos, país que enfrenta uma crise de abuso de opioides, com cerca de 42 mil mortes por overdose em 2016, os canabinoides vêm sendo apontados como uma alternativa viável aos analgésicos tradicionais. Segundo Boehnke *et al.* (2019b), 80% dos 1.321 entrevistados em um estudo observacional transversal substituíram drogas como opioides e benzodiazepínicos por *Cannabis*. Menos efeitos colaterais, melhor controle da dor, e mais saúde em geral foram os motivos citados para a mudança.

Em uma análise de dados diferentes obtidos no mesmo estudo, os pesquisadores norte-americanos concluíram que as preferências dos pacientes, como via de administração e composição da fórmula da *Cannabis*, variam de acordo com o sexo, as intenções e o tempo de uso, e isso pode afetar a percepção sobre a eficácia. Mulheres e pacientes que fazem uso exclusivamente medicinal preferem fórmulas ricas em CBD e pobres em THC, e em geral escolhem produtos nas formas comestível, de tintura ou para uso tópico, que têm efeito de início mais lento e duradouro. Já usuários experientes (mais de 1 ano de uso) preferem fórmulas ricas em CBD e THC, e com administração por fumo ou vaporização, cujo efeito é mais rápido porém menos prolongado (BOEHNKE *et al.*, 2019c).

Em um terceiro artigo publicado, Boehnke *et al.* (2020) chamam atenção para um fato que precisa ser mais pesquisado: pacientes que fazem uso intenso de *Cannabis* (mais de 5 vezes ao dia) relatam resultados piores que os de uso leve (1–2 vezes/dia) no que diz respeito ao controle da dor e aos efeitos adversos na rotina, como fadiga, distúrbios do

sono, ansiedade e depressão. Os autores afirmam que os resultados piores podem ser consequência de sintomas mais graves que esses pacientes já apresentavam previamente. No entanto, eles inferiram que poderiam estar relacionados à preferência por produtos ricos em THC – substância geralmente associada aos efeitos negativos da *Cannabis*, como risco aumentado de psicose e de dependência.

No estudo transversal de Fales *et al.* (2019), determinou-se a taxa de dor crônica em uma amostra de adultos jovens (18–29 anos) usuários de *Cannabis*. Segundo o artigo analisado, cerca de 40% dos 143 participantes declararam que o alívio dos sintomas era a principal motivação para a utilização de canabinoides. A maioria dos participantes fazia uso diário ou quase diário, e somente 4 possuíam licença do governo. Os usuários com dor crônica relataram utilizar uma variedade maior de métodos de administração e quantidades maiores de *Cannabis*, haviam iniciado mais jovens que os usuários recreativos, e faziam uso regular há mais tempo.

O estudo de Mun *et al.* (2022), a partir da análise de dados coletados por um mês através de avaliações momentâneas ecológicas (EMA), preenchidas diariamente por 46 pacientes com dores crônicas e em uso de *Cannabis* e opioides, evidenciou que, apesar de existir uma atribuição de maior alívio na dor associada ao uso combinado de *Cannabis* e opioides nas coletas de avaliações retrospectivas sobre as experiências do dia anterior, nas avaliações de curto prazo, que avaliaram medicações utilizadas e sintomas experienciados na última hora, não houve diferença expressiva no efeito analgésico decorrente da utilização combinada de *Cannabis* e opioides quando em comparação aos efeitos atribuídos às terapias isoladas. Além disso, não foi observada redução significativa na dosagem de opioides nos dias de uso combinado.

Diferentemente de Mun *et al.* (2022), que avaliaram o consumo de *Cannabis* e de derivados, em um estudo experimental, duplo cego e de curta duração, conduzido nos Estados Unidos da América (EUA) por Campbell *et al.* (2023), foram avaliados pacientes com dor crônica, em específico aqueles com osteoartrite (OA) de joelhos, quanto a resposta aguda dos efeitos das medicações hidromorfona e dronabinol, forma sintética de THC, em grupos designados para o uso de terapia combinada, para terapia de fármaco isolado + placebo ou para uso de placebo-placebo. De forma concatenada aos resultados encontrados por Mun *et al.* (2022), Campbell *et al.* (2023) não observaram o aumento significativo do efeito analgésico em resposta ao uso da terapia combinada. Além disso, o estudo sugere que esta abordagem poderia aumentar o risco de efeitos adversos e de abuso.

Da mesma forma, Pramhas *et al.* (2023), em outro estudo conduzido com pacientes portadores de OA de joelho, não encontraram evidências de benefícios no que tange ao manejo da dor ou à melhoria da funcionalidade em pacientes submetidos a terapia combinada de altas doses de CBD aliado ao uso de paracetamol em comparação ao grupo controle. Para essa análise, foram distribuídos 86 pacientes em dois grupos de estudo, sendo ofertado ao primeiro, por oito semanas, 3g/dia de paracetamol em adição a 3 comprimidos placebo, enquanto, ao segundo grupo, foram ofertadas a mesma dosagem de paracetamol, porém, com 3 comprimidos de 200mg de CDB ao dia.

Um estudo clínico randomizado elaborado por Abrams *et al.* (2020) salientou que a procedência do CBD é de suma importância para determinar suas aplicações terapêuticas e possíveis efeitos adversos. Ao acompanhar portadores de anemia falciforme que faziam uso de CBD em cigarros eletrônicos, foi mostrado que muitos adquiriram *Cannabis* de fontes pouco confiáveis e não regulamentadas, o que resultava em efeitos indesejáveis, como crises vasclusivas e patologias pulmonares associadas à inalação da fumaça. Contudo, ao utilizarem CBD de fontes confiáveis e regulamentadas durante o ensaio clínico, as dosagens foram bem toleradas pelos participantes, demonstrando que, em testes futuros, o CBD tem potencial para auxiliar no tratamento da dor crônica na anemia falciforme e mitigar o uso abusivo de opioides (ABRAMS *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico realizado em Florianópolis, Brasil, em indivíduos com fibromialgia, mostrou que o consumo de óleo de *Cannabis* rico em THC por um grupo de 18 mulheres reduziu de maneira significativa a dor e melhorou a qualidade de vida das participantes, que relataram sentir-se mais dispostas para realizarem suas atividades cotidianas. Além disso, as doses utilizadas foram bem toleradas e não houve a ocorrência de efeitos adversos graves – evidenciando, assim, a eficácia e o impacto dos canabinoides no tratamento da dor crônica (CHAVES; BITTENCOURT; PELEGRINI, 2020).

De forma oposta, o estudo experimental randomizado executado por Van de Donk *et al.* (2019) buscou avaliar quais seriam os efeitos da inalação de diferentes substâncias ativas da *Cannabis* por participantes portadores de fibromialgia e dor crônica. Após análise dos resultados, foi observado que nenhum dos tratamentos utilizados contendo CBD superou o efeito do placebo nos ensaios realizados. Os participantes do grupo controle obtiveram resultados semelhantes àqueles que inalaram um componente com doses altas de THC e CBD, mostrando que, para o tratamento da dor, não houve diferenças importantes que indicassem o uso de ativos da *Cannabis* no manejo da dor em pacientes com essa patologia.

A dor crônica é uma condição médica debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Sabe-se que tanto a artrite reumatoide (AR) quanto a espondilite anquilosante (EA) apresentam características que incluem dor crônica e fadiga. Além disso, essas doenças apresentam um desafio clínico devido à natureza progressiva e ao envolvimento de múltiplos mecanismos de dor (HENDRICKS *et al*, 2019).

O estudo observacional transversal apresentado por Frane *et al.* (2022) objetivou avaliar a eficácia percebida do CBD no tratamento da artrite a fim de determinar se seu uso está relacionado à redução ou interrupção de outros medicamentos, bem como avaliar as diferenças de sintomas relatados pelos pacientes. Os resultados sugeriram que o CBD pode ser uma opção de tratamento eficaz e segura para a artrite, oferecendo uma alternativa mais natural e menos prejudicial para o tratamento da dor crônica e inflamação. Adicionalmente, concluiu-se que o uso de CBD pode reduzir o uso de opioides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que podem causar efeitos colaterais graves e perigosos a longo prazo. Entretanto é importante ressaltar que, por ser um estudo que usou uma escala baseada nas percepções subjetivas dos pacientes, podem ser necessários outros tipos de estudos para reforçar os resultados apresentados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possível aplicabilidade dos canabinoides como agentes anti-inflamatórios e analgésicos é alvo crescente de interesse científico e clínico. Apesar de sua utilização para fins analgésicos apresentarem resultados promissores em estudos pré-clínicos, seu uso por pacientes com dores crônicas, de etiologias diversas, ainda é controverso, uma vez que algumas evidências apontam resultados promissores quanto ao seu potencial analgésico, segurança, tolerabilidade e redução do uso e de dosagem de outras medicações para dor, enquanto outras apontam ausência de benefícios analgésicos associados à adição de canabinoides às terapias convencionais, ausência de efeito redutor de dose, e apontando, até mesmo, a relação com maiores taxas de efeitos adversos e potencial de abuso. Dessa maneira, fazem-se necessários mais estudos clínicos que minimizem os riscos de vieses, com ensaios clínicos que utilizem de randomização de grupos e cegamento duplo, e que abordem a utilização dos canabinoides para o manejo da dor crônica, estudando também seu possível efeito poupador sobre outras drogas, como os opioides. Vale ressaltar, ainda, que a dificuldade de acesso aos canabinoides é um fator relevante e limitante para a

produção científica sobre a temática, dificultando a realização de estudos clínicos e podendo gerar vieses em estudos observacionais.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, A. D. *et al.* Orally consumed cannabinoids provide long-lasting relief of allodynia in a mouse model of chronic neuropathic pain. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 7, p. 1105–1114, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0585-3>>. Acesso em: 05 dez. 2023.

ABRAMS, D. I. *et al.* Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 7, p. e2010874, 17 jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10874>>. Acesso em: 09 dez. 2023

BOEHNKE, K. F. *et al.* Qualifying Conditions Of Medical Cannabis License Holders In The United States. **Health Affairs**, v. 38, n. 2, p. 295–302, 2019a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05266>>. Acesso em: 05 dez. 2023.

BOEHNKE, K. F.; SCOTT, J. R.; LITINAS, E.; SISLEY, S.; WILLIAMS, D.A.; CLAUW, D.J. Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 20, n. 7, p. 830-841, 2019b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.010>>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BOEHNKE, K. F.; SCOTT, J. R.; LITINAS, E.; SISLEY, S.; CLAUW, D.J.; GOESLING J.; WILLIAMS, D.A. Cannabis Use Preferences and Decision-making Among a Cross-sectional Cohort of Medical Cannabis Patients with Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 20, n. 11, p. 1362–1372, 2019c. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.05.009>>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BOEHNKE, K. F.; SCOTT, J. R.; LITINAS, E.; SISLEY, S.; WILLIAMS, D. A.; CLAUW, D. J. High-Frequency Medical Cannabis Use Is Associated With Worse Pain Among Individuals With Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 21, n. 5–6, p. 570–581, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.09.006>>. Acesso em: 12 dez. 2023.

CAMPBELL, C. M. *et al.* Within-subject, double-blind, randomized, placebo-controlled Evaluation of Combining the Cannabinoid Dronabinol and the Opioid Hydromorphone in Adults with Chronic Pain. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 11, p. 1630–1638, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41386-023-01597-1>>. Acesso em: 8 dez. 2023.

CHAVES, C.; BITTENCOURT, P. C. T.; PELEGRINI, A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain Medicine**, v. 21, n. 10, p. 2212–2218, 1 out. 2020. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1093/pm/pnaa303>>. Acesso em: 10 dez. 2023

DE GREGORIO, D. *et al.* Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 136, 2019. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

ELSAID, S.; KLOIBER, S.; LE FOLL, B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 167, p. 25–75, 2019. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.005>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

FALES, J. L.; LADD, B. O.; MAGNAN, R. E. Pain Relief as a Motivation for Cannabis Use Among Young Adult Users With and Without Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 20, n. 8, p. 908–916, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.001>>. Acesso em: 12 dez. 2023.

FRANCIULLI, P. M. *et al.* Equilíbrio e ajuste postural antecipatório em idosos caídoes: efeitos da reabilitação virtual e cinesioterapia. **Acta Fisiátr.**, v. 23, n.4, p. 191–6, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0104-7795.20160036>>. Acesso em: 10 dez. 2023 .

FRANE, N. *et al.* Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. **Journal of Cannabis Research**, v. 4, n. 1, 24 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1186/s42238-022-00154-9>>. Acesso em: 15 dez. 2023.

GATCHEL, R. J. *et al.* Interdisciplinary chronic pain management: Past, present, and future. **American Psychologist**, v. 69, n. 2, p. 119–130, 2014. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1037/a0035514>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

GBD – Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Data resources. 2016. Disponível em: <<https://ghdx.healthdata.org/gbd-2016>>. Acesso em: 14 dez. 2023.

GREGORIO, L. E.; MASCARENHAS, N. G. O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Concilium**, v. 22, n. 3, p. 191–212, 5 maio 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.53660/CLM-220-230>> Acesso em: 02 dez. 2023.

HENDRICKS, O. *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study. **BMJ Open**. 2019 Jun 4; 9(6):e028197. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028197>> . Acesso em: 15 dez. 2023.

HILL, K. P. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems. **JAMA**, v. 313, n. 24, p. 2474, 23 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1001/jama.2015.6199>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

LAPRAIRIE, R. B. *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, out. 2015. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1111/bph.13250>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

MILLS, S. E. E.; NICOLSON, K. P.; SMITH, B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **British journal of anaesthesia**, v. 123, n. 2, p. e273–e283, 2019. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

MUN, C. J. *et al.* Real-Time Monitoring of Cannabis and Prescription Opioid Co-Use Patterns, Analgesic Effectiveness, and the Opioid-Sparing Effect of Cannabis in Individuals

with Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 23, n. 11, p. 1799–1810, nov. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.06.009>>. Acesso em: 7 dez. 2023.

NASEM – NATIONAL NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE (EUA). **The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research**. Washington, DC: The National Academies Press, 2017, 486p. Disponível em: <<https://doi.org/10.17226/24625>>. Acesso em: 14/12/2023.

OLIVEIRA, M. B. **O medicamento proibido: como um derivado da maconha foi regulamentado no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Divulgação Científica e Cultural) – Laboratório de Estudos Avançados em Jornalismo, Instituto de Estudos da Linguagem, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 313p., 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2016.974185>>. Acesso em: 5 dez. 2023.

PHILPOTT, H. T.; O'BRIEN, M.; MCDOUGALL, J. J. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. **PAIN**, v. 158, n. 12, p. 2442–2451, dez. 2017. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>>. Acesso em: 05 dez. 2023.

PRAMHAS, S. *et al.* Oral Cannabidiol (CBD) as add-on to Paracetamol for Painful Chronic Osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled Clinical Trial. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 35, p. 100777, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100777>>. Acesso em: 15 nov. 2023.

Projeto Brasil Sem Dor – SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor). Disponível em: <campanha-nacional-pelo-tratamento-e-controle-da-dor-aguda-e-cronica-3-mb.pdf (sbed.org.br)>. Acesso em: 5 dez. 2023.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **PAIN**, v. Articles in Press, n. 9, 5 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>>. Acesso em: 06 dez. 2023.

SOARES, A. V. *et al.* Efeitos terapêuticos de um programa de exercícios utilizando um jogo sério desenvolvido para reabilitação de idosos frágeis. **Revista Kairós Gerontologia**, v. 19, n.4, 2016. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.23925/2176-901X.2016v19i4p71-87>>. Acesso em: 10 dez. 2023 .

VAN DE DONK, T. *et al.* An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. **Pain**, v. 160, n. 4, p. 860–869, 1 abr. 2019. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>>. Acesso em: 09 dez. 2023

VUČKOVIĆ, S. *et al.* Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. 9, 13 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>>. Acesso em: 05 dez. 2023.

XU, D. H. *et al.* The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 21, n. 5,

p. 390–402, 2020. Disponível em:
<<https://www.doi.org/10.2174/1389201020666191202111534>>. Acesso em: 06 dez. 2023.