FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Cannabis sativa* COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO

MARCELA KAROLYNE ROQUE SOUSA

Campina Grande – PB
2023

MARCELA KAROLYNE ROQUE SOUSA

POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Cannabis sativa* COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

Campina Grande
2023

MARCELA KAROLYNE ROQUE SOUSA

POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Cannabis sativa* COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 06 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Gessenildo Pereira Rodrigues

Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

(Orientador - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Pablo Rayff da Silva

Prof. Me. Pablo Rayff da Silva

(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas em todos os momentos da minha vida.

A minha mãe Magna Suely, que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Ao meu pai Marçal Sousa, que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu e que para mim foi muito importante.

Quero agradecer as minhas amigas, Alzira Maria, Morgana Roberto, Jardenia Pessoa e Kalyene Guimarães. Obrigado por todos os conselhos úteis, bem como palavras motivacionais e puxões de orelha. As risadas que compartilhamos durante todos esses anos de faculdade. Obrigado por tudo!

Ao meu orientador, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho, muito obrigada por tudo, você é uma inspiração como profissional e pessoa.

Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.

À Instituição pelo ambiente criativo e amigável que proporciona.

RESUMO

A dor crônica é a condição de saúde que pode resultar em incapacidade e sofrimento, sendo seu tratamento realizado por abordagens farmacológicas, como exemplo, anti-inflamatórios, analgésicos, fármacos adjuvantes e opioides, no entanto, devido aos efeitos adversos e diversos problemas que os medicamentos utilizados podem causar à saúde do indivíduo à longo prazo, outras alternativas vêm sendo introduzidas. Nos últimos anos, os componentes da *Cannabis Sativa* vêm se tornando uma opção de tratamento devido ao isolamento das suas substâncias ativas e a produção de produtos canabinoides que promovem alívio das dores e de outros sintomas. Assim, o presente trabalho busca através de uma revisão narrativa verificar o tratamento à base de canabidiol para dor crônica, os riscos para pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento e como o farmacêutico pode contribuir no processo de adesão e adequações nos tratamentos envolvendo os derivados da *Cannabis Sativa*. Para isso, foram adotados os descritores “Chronic pain” e “Cannabidiol” combinados entre si por operadores booleanos, bases de dados Science Direct, PubMed e na busca do Google Acadêmico. Os estudos sobre o uso do canabidiol para o tratamento das dores crônicas mostraram a diminuição geral dos sintomas (patologias neurológicas, degenerativas, neoplasias), melhora da qualidade de vida, além disso, os efeitos colaterais foram em sua maioria leves e reversíveis (náuseas, vômitos, dores de cabeça e fadiga). Espera-se que a *cannabis sativa* continue sendo uma alternativa promissora para o tratamento das dores crônicas.

Palavras-chave: *Cannabis* medicinal, canabidiol, canabinoides e receptores.

ABSTRACT

Chronic pain is a health condition that can result in disability and suffering, and its treatment is carried out by pharmacological approaches, such as anti-inflammatories, analgesics, adjuvant drugs, and opioids, however, due to adverse effects and several problems that drugs used can affect the health of the individual in the long term, other alternatives have been introduced. In recent years, Cannabis Sativa components have become a treatment option due to the isolation of its active substances and the production of cannabinoid products that promote pain relief and other symptoms. Thus, the present work seeks, through a narrative review, to verify cannabidiol-based treatment for chronic pain, the risks for patients who are more likely to benefit from the treatment, and how the pharmacist can contribute to the process of adherence and adjustments in treatments involving the derived from Cannabis Sativa. For this, the descriptors “Chronic pain” and “Cannabidiol” were adopted, combined by Boolean operators, ScienceDirect databases, PubMed and Google Scholar search. Studies on the use of cannabidiol for the treatment of chronic pain have shown a general decrease in symptoms (neurological, degenerative pathologies, neoplasms), and improvement in quality of life and sleep, in addition, the side effects were mostly mild and reversible (nausea, vomiting, headaches, and fatigue). It is expected that it will continue to be promising for the treatment of chronic pain.

Keywords: medical cannabis, cannabidiol, cannabinoids, and receptors.

SUMÁRIO

1. 7
2. REFERENCIAL TEÓRICO **10**
2.1 Botânica e Fitoquímica da *Cannabis Sativa L*. e seus derivados **10**
2.2 Características Farmacológicas dos canabinoides **12**
2.3 Características, Mecanismo e Tratamentos da Dor **13**
2.4 Uso dos canabinoides no cuidado ao paciente **15**
3. 17
4. 18
4.1 Perfil Quantitativo e Qualitativo dos Estudos **19**
4.2 Mecanismos Farmacológicos dos canabinoides **25**
4.3 O Canabidiol na fisiopatologia da dor crônica **26**
4.4 O Canabidiol como adjuvante no tratamento da dor **28**
5. 28
REFERÊNCIAS **31**

1. INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como aquela que permanece por mais de noventa dias e, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 30% da população em todo mundo é afetada por algum tipo de dor constante (GUZZO et al., 2018; VASCONCELOS et al., 2018; ARAÚJO et al., 2018; DELLAROZA et al., 2008).

São classificadas em três tipos de dores crônicas principais: neuropática, nociceptiva ou somática, e dor mista ou inespecífica. Autores descrevem que a dor neuropática é desencadeada por uma disfunção no sistema nervoso. A dor nociceptiva ou somática, acontece quando existe lesão ou inflamação dos tecidos, alertando o sistema nervoso o problema e persiste enquanto não for resolvida. Já a mista ou inespecífica, é causada por distúrbios neuropáticos e somáticos, como hernia de disco e dor de cabeça (KOPF et al., 2010; PATEL et al., 2010; SOUSA et al., 2022).

O tratamento da dor crônica é classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por dois protocolos, um para o tratamento da forma escalonada e outro para a presença de dor crônica neuropática. A forma escalonada engloba anti-inflamatórios, analgésicos, fármacos adjuvantes e opioides. Aspirina, tramadol, ibuprofeno e naproxeno são alguns exemplos visando atuar na dor leve a moderada. Enquanto que na presença de dor crônica neuropática, seguimos tradicionalmente com antidepressivos e antiepilépticos, como por exemplo, duloxetina, amitriptilina e fluoxetina, e os opioides reservados a dores refratárias (BRASIL, 2012).

Ao longo prazo a administração desses medicamentos pode provocar diversos problemas à saúde da população como, tolerância, dependência e síndrome de abstinência. Por este motivo, há uma necessidade de buscar alternativas terapêuticas que complementam o tratamento e que reduzam a continuidade crescente de opioides para um maior conforto e segurança ao paciente no tratamento (OLIVÊNCIA et al., 2018). Nos últimos anos, há um debate crescente sobre o uso de *cannabis sativa* para fins terapêuticos, principalmente para o tratamento da dor crônica.

Há séculos esta planta vem sendo utilizada pela humanidade para várias finalidades, como rituais religiosos, alimentação e práticas medicinais (MEDEIROS et al., 2020). A *Cannabis* é popularmente conhecida como maconha, pode ser localizada em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais. São conhecidos mais de 500 fitocanabinoides, onde 104 pertencem ao grupo dos canabinoides,

encontrados nas flores, folhas e caule. Sendo os principais o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o Δ9- tetrahidrocanabinol (Δ9-THC) (RODRIGUES et al., 2019).

Os canabinoides é indicado para tratamentos de dores crônicas de diversas patologias, sendo as mais comuns às dores neuropáticas associadas à diabetes, esclerose múltipla, fibromialgia, dores nas articulações e artrite reumática severa**,** vírus da imunodeficiência humana (HIV/AIDS), dores de origem oncológica, pós-traumas ou pós-cirúrgicas e neuropatias periféricas (ASCENÇÃO et al., 2021).

Mesmo sendo um produto natural de origem vegetal, o uso e comercialização de produtos derivados da *cannabis sativa* possuem controle legal rigoroso em diversos países, entre eles o Brasil, devido ser considerada uma droga perturbadora do sistema nervoso, ou seja, ela altera o funcionamento normal do cérebro, provocando fenômenos psíquicos do tipo delírios e alucinações. Dentro desse segmento, o farmacêutico é um profissional extremamente importante e um grande aliado profissional capacitado e habilitado a prover informações. A RDC n.º 327, de 9 de dezembro de 2019, publicada pela Anvisa, determina que a dispensação dos produtos nas farmácias é uma atividade particular do farmacêutico, tão-somente pode atuar na probabilidade de efeitos adversos e na prevenção de erros de medicação relacionados ao uso de medicamentos à base de *Cannabis* (KOPF et al., 2010; PATEL et al., 2010).

Desse modo, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de estudos científico onde foi analisada a eficácia do CBD no tratamento de dores crônicas de diversas etiologias; os mecanismos farmacológicos de ação do canabidiol no processo de tratamento das dores; os efeitos adversos e contracepção do uso do canabidiol em diferentes patologias; e como o farmacêutico pode ser um aliado no processo de cuidado clínico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O grande interesse pelo uso medicinal da *cannabis sativa* levou a elucidação de pesquisas robustas, experimentais e clínicas, que têm demonstrado a eficácia e a segurança desses compostos para uso terapêutico (MEDEIROS et al., 2020).

2.1 Botânica e Fitoquímica da Cannabis Sativa L. e seus derivados

A *Cannabis sativa L.* é uma planta da ordem das Urticales, e da família *Cannabaceae*, conhecida pelo nome de “cânhamo da Índia”, originária da Ásia Central, consumo relatado há cerca de 10 mil anos. Os registros mais remotos de consumo datam 2.700 a.C (GONÇALVES et al.,2014; SCHLICHTING et al., 2014; DA SILVA et al. 2022). É uma espécie conhecida popularmente como maconha, cânho, ganja, skunk, ou haxixe, é denominada como uma planta vegetal exótica.

Da China, ela se espalhou para o oeste da Ásia até o Egito e logo em seguida chegou à Europa Ocidental. Na América, a planta foi introduzida juntamente com a vinda dos colonizadores espanhóis, estando difundida em todos os continentes do mundo. No Brasil, tem sido utilizada desde o descobrimento, trazida ilegalmente por escravos em 1549 e posteriormente cultivada por índios. Sendo assim, disseminando o seu uso por diferentes indivíduos. Vem se tornando uma das espécies mais cultivadas, apesar do seu uso proibido. É a planta mais conhecida e controversa mundialmente, pois embora apresente propriedades terapêuticas (SMALL et al., 2015), é considerada historicamente a droga ilícita, sob controle internacional, mais consumida no mundo (UNODC et al., 2016; WHO et al., 2016).

A uma grande dificuldade de distinguir as subespécies da planta tanto química como morfologicamente, pois ela apresenta contínuas modificações conforme o ambiente em que foi plantada. A denominação *C. sativa* é considerada adequada para todas as plantas encontradas neste gênero. É uma planta anual dicotiledônea angiosperma, caracterizada como uma espécie dióica, encontradas no sexo masculino e no feminino, podendo ser, em plantas separadas, porém, também pode ser monoica, compreendendo flores de ambos os sexos em uma única planta (SILVA et al., 2021).

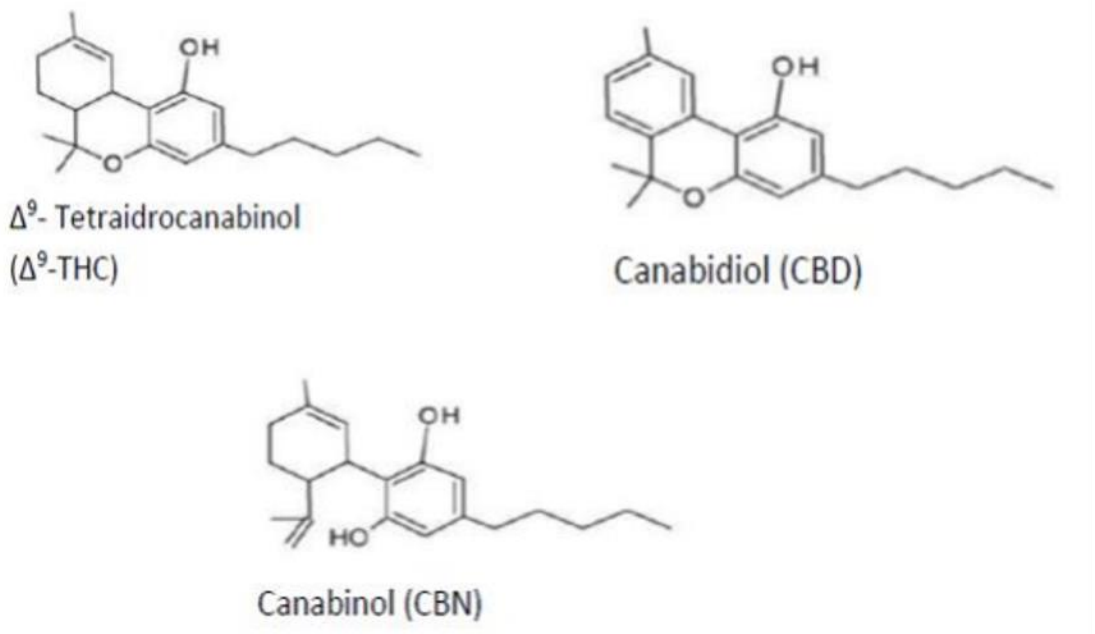
As hastes são eretas e podem variar de 0,2-6 metros, no entanto, a maioria das plantas atingem alturas entre 1-3 metros, depende de fatores hereditários e ambientais, além da forma de cultivo. O caule é ereto, sulcado, geralmente oco. As folhas são compostas por palmadas e apresentam disposição alterna ou oposta. A superfície abaxial das folhas é de coloração verde esbranquiçada, pilosa e com pontos resinosos de cor branca a marrom, distribuídos de forma esparsa. A superfície adaxial apresenta coloração mais escura, com tricomas citolíticos. Os frutos da cannabis,

comumente referidos como sementes, são pequenas nozes secas, denominadas aquênios. O fruto contém semente única constituída por dois cotilédones sendo que grande parte da sua massa é rica em substâncias de reserva (GROF, 2018).

Ao longo dos anos uma enorme variedade de constituintes químicos que compõem as mais diversas classes de produtos naturais, foram identificados na *Cannabis* sativa. Atualmente, mais de 750 constituintes químicos foram identificados na planta. Dentre estes, encontram-se produtos naturais da classe dos monoterpenos, sesquiterpenos, flavonóides, esteróides, compostos nitrogenados, além dos canabinoides, classe de metabólitos com importância farmacológica (BORILLE, 2016).

Do total de compostos identificados até o momento, mais de 500 são classificados como canabinoides, encontrados unicamente em plantas do gênero *Cannabis*, porém, poucos são acumulados em quantidades significativas no vegetal. Entre os canabinoides majoritários, destacam-se o Δ9 -tetrahidrocanabinol (Δ9 -THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). Entre os diferentes compostos químicos da espécie, são determinados principalmente por fatores genéticos, embora também seja influenciado por fatores como a maturidade da planta, às condições ambientais e pelas etapas de coleta e processamento (RODRIGUES et al., 2019).

Figura 1. Estrutura química de canabinoides encontrados na *Cannabis sativa*.



Fonte: DE CARVALHO et al., 2021.

Os canabinoides são sintetizados e acumulados na planta em suas formas ácidas. O ácido canabigerólico (CBGA) é o precursor biossintético dos ácidos tetraidrocanabinol (Δ9 -THCA), canabidiólico (CBDA) e canabicromênico (CBCA). Estes, por sua vez, podem ser convertidos a Δ9 -THC, CBD e CBC, respectivamente, por processos de descarboxilação favorecidos pelo aquecimento (fumo) do material vegetal, suas estruturas moleculares são mostradas na Figura 1. Numerosos compostos naturais são produzidos pelo gênero *Cannabis*, através do metabolismo secundário. Estes incluem terpenos, compostos fenólicos e, em particular, os canabinoides, alvo de maior parte dos estudos incidentes nas propriedades da planta (ELSOHKY et al., 2017).

2.2 Características Farmacológicas dos canabinoides

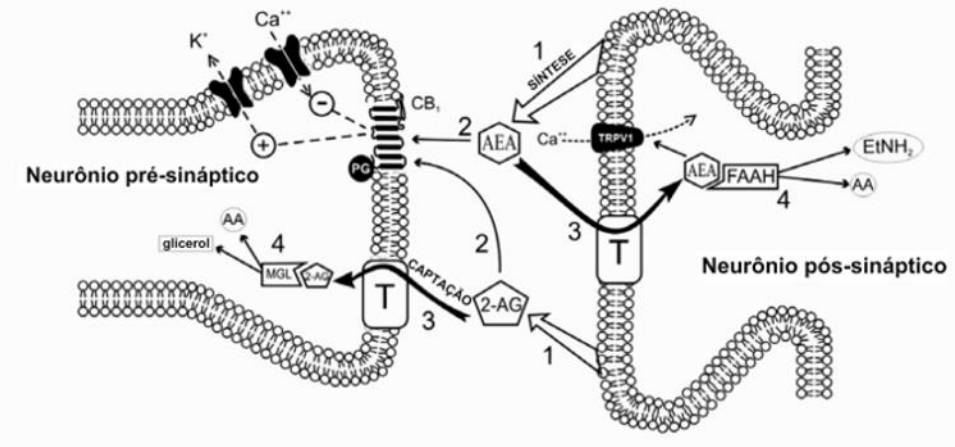
Os canabinoides estão inseridos no grupo de compostos químicos que são responsáveis por produzir a ativação dos receptores canabinoides no cérebro. Porém, até a década de 1980, não contava que os efeitos eram mediados por receptores, pois, por serem os canabinoides estruturas muito lipofílicas, acreditava-se que apenas atravessavam as membranas e causavam os efeitos. Entre 1988 e 1990, porém, a descoberta do primeiro receptor canabinoide proporcionou uma reviravolta nas pesquisas acerca do seu uso medicinal, o que levou à descoberta dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e seus ligantes endógenos (BONFÁ et al., 2008; GROTENHERMEN et al., 2012; ASCENÇÃO et al., 2016).

A descoberta de receptores canabinoides, presentes no sistema nervoso central, e do sistema endocanabinoide e sua associação com as vias de transmissão da dor, tornou o uso de *Cannabis* sativa uma alternativa aos tratamentos convencionais. Entre os receptores, o CB1 é o mais numeroso e aparente principalmente no SNC, em áreas como hipocampo, hipotálamo, córtex cerebral, cerebelo e gânglios da base. O CB1 pode afetar funções cognitivas, termorregulação, dor e memória a curto prazo e coordenação motora. Por isto, estão diretamente conectados aos efeitos antinociceptivos dos canabinoides. O CB2 é especificamente mais localizado em células relacionadas ao sistema imune (DA SILVA et al., 2022).

A ação dos derivados canabinoides (CBD e THC) no organismo sucede por meio da presença de um sistema endocanabinoide endógeno, que inclui os receptores

canabinoides, endocanabinoides como a anandamida (AEAN-raquidonoyletanolamina) e 2- araquidonoil-glicerol (2-AG), enzimas envolvidas em sua síntese e metabolismo como a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) para anandamida, e a lipase monoacilglicerol (MAGL–monoacylglycero lipase) para 2-AG; e um transportador endocanabinoide. Esses endocanabinoides são sintetizados sob demanda pelos neurônios pós sinápticos, por meio de precursores lipídicos, e são capazes de atuar como mensageiros retrógrados. Os níveis de anandamida e 2-AG na sinapse são regulados por suas enzimas (FAAH e MAGL) e pelo transportador endocanabinoide (RIBEIRO et al., 2021).

Figura 2. Representação esquemática do SE. Síntese dos endocanabinoides pelo neurônio pós-sináptico (1); ligação dos e SE com o receptor CB1, restringindo a atividade neural (2); captação na fenda sináptica – 2-AG pelo neurônio pré-sináptico e anandamina pelo neurônio pós-sináptico (3); e degradação dos e SE (4).



Fonte: Adaptado de SAITO et al., 2010.

Embora as propriedades medicinais dos canabinoides tenham sido extensivamente estudadas e estes sejam os bioativos mais reconhecidos, vários dos restantes componentes constituintes do género têm também sido associados a potentes propriedades promotoras da saúde, apesar dos estudos referentes não serem abundantes. Pode ser justificado pelo fato de que as investigações geralmente aplicadas aos fitoquímicos da planta, bem como seu extenso uso terapêutico generalizado dos produtos derivados, terem sido limitados ao longo do tempo por várias razões, que vão desde a ilegalidade do cultivo, à variabilidade dos demais compostos ativos ou até à reduzida abundância dos mesmos (PEREIRA et al., 2019).

2.3 Características, Mecanismo e Tratamentos da Dor

Dor crônica, autodenominada de dor mal adaptativa, segundo a ASA - Sociedade Americana de Anestesiologistas, é a "dor de qualquer etiologia, que não tenha relação direta com neoplasia, que se estenda por um período maior do que o esperado para a recuperação de um tecido lesado e que afete a funcionalidade e o bem estar do indivíduo". O tempo de recuperação deste tecido é variável, mas, por razões práticas, a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) declara a dor crônica, como aquela dor que persiste por mais de noventa dias, sem interrupções. Porém, dores que são motivadas por estímulos prolongados - por exemplo, o crescimento neoplásico - não são consideradas casos de dor crônica (SILVA et al., 2021).

As condições psicológicas modulam a intensidade da dor de acordo com um grau altamente variável. As emoções e pensamentos têm um papel importante na lucidez da dor. Muitos dos pacientes com dor crônica têm aflição psicológica, especialmente a depressão e ansiedade. Como muitas síndromes são definidas como transtornos psiquiátricos e são identificadas pela dor citada pelos próprios pacientes, as pessoas que definem mal sua própria dor muitas vezes são caracterizadas erroneamente como tendo um transtorno psiquiátrico e, assim, como consequência não recebendo um tratamento adequado BOOZ et al., 2011; CAMPOS et al., 2012; SULTAN et al., 2018).

A dor pode ser decorrente de estímulos físicos ou químicos que excitam os nociceptores, os quais despolarizam e transportam sinal doloroso por meio de nervos ao sistema nervoso central. Inicia na periferia com o estímulo dos nociceptores na extremidade das fibras aferentes. O estímulo é propagado até o corno dorsal da medula, local de transmissão com múltiplos tratos ascendentes. No entanto, estes farão transmissão no tálamo que projetou neurônios para o córtex somatossensorial primário e secundário, sistema límbico e o córtex cingulado anterior. O processo é controlado no local por sinais facilitatórios e inibitórios descendentes do córtex cerebral e segmentos da medula espinhal. Também, vão sofrer atuação nos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e opioide (GUZZO et al., 2015).

A base principal do tratamento da dor contínua são os analgésicos opioides e não opioides. Os medicamentos como anticonvulsivantes, antidepressivos e outros fármacos ativos no SNC, são usados como tratamento de primeira linha em algumas

condições para dor crônica ou neuropática. Os bloqueios neurais, o estímulo nervoso e a infusão neuroaxial podem ajudar alguns pacientes. As terapias cognitivo-comportamentais podem diminuir a dor e a inabilidade relacionada à dor, ajudando os pacientes a lidar com a dor. Essas terapias englobam auxílio para reorientar os pensamentos do paciente acerca dos efeitos e limitações da dor para o desenvolvimento de enfrentamento pessoal. Podem ajudar os pacientes e familiares a trabalharem juntos no controle da dor (JAMES et al., 2022).

Tabela 1 - Escalada de Analgésico para o tratamento da dor.

DOR	Analgésico	Dose Inicial	Dose Máxima
DOR LEVE 1-3	**Analgésicos não opioides**		
	Dipirona	500 mg VO ou EV 4/4h	1 g VO ou EV 6/6h
	Paracetamol	500 mg VO 4/4h	1 g VO 6/6h
DOR MODERADA 4-6	**Opioides Fracos**		
	Codeína	15 mg VO 4/4 h	60 mg VO 4/4 h
	Tramadol	25 mg VO 6/6 h	100 mg VO ou EV 6/6 h
DOR INTENSA 7-10	**Opioides Fortes**		
	Morfina	5 mg VO 4/4h	Não tem dose máxima
		3 mg SC 4/4h	
		2 mg EV 4/4h	
	Oxicodona	10mg VO 12/12h	Não tem dose máxima
	Fentanil	25 mcg/h 72/72h	Não tem dose máxima
Drogas adjuvantes			

Fonte: Adaptada da OMS, 2016.

Os medicamentos opioides só devem ser administrados quando outras opções não foram eficazes para o tratamento. A longo prazo, a administração eficaz deste medicamento pode resistir permanentemente por um tempo prolongado. Alguns pacientes precisam de escalonamento da dose, quando a modificações físicas que

acomete o aumento da dor (p. ex., neoplasias progressivas). Nesses casos, o receio da tolerância não deve impedir o uso apropriado, precoce e agressivo de um opioide (JAMES et al., 2022).

2.4 Uso dos canabinoides no cuidado ao paciente

Vários trabalhos mostram o potencial terapêutico dos canabinoides para o tratamento das mais diversas doenças como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatoide, dor (das mais variadas etiologias), lesão isquêmica, epilepsia, depressão e ansiedade (BOOZ et al., 2011; CAMPOS et al., 2012; SULTAN et al., 2018).

Entre os prováveis efeitos terapêuticos dos canabinoides, suas propriedades analgésicas merecem destaque. Vários estudos utilizando modelos experimentais em roedores demonstraram que a administração sistêmica e intratecal do CBD induz efeito antinociceptivo relevante em síndromes dolorosas de origem inflamatória e neuropática. Estudos clínicos também evidenciam o potencial analgésico do CBD. Estudos clínicos demonstram que o uso do canabidiol para o tratamento da dor em conjunto com analgésicos opioides diminuem a dosagem deste e, consequentemente, reduz a chance de uma possível tolerância, efeitos adversos e dependência, chegando a uma conclusão positiva na qualidade de vida dos pacientes (MACHADO et al., 2022; RAVAZI, et al. 2021; CARDOSO, et al. 2021).

Outras evidências clínicas mostraram a eficácia do CBD no tratamento de sintomas de dor neuropática, isoladamente (WADE et al., 2003) ou em combinação com THC. Em seu recente trabalho, de Gregório e colaboradores (2019) Introdução 38 demonstraram que o tratamento repetido com baixa dose de CBD induz analgesia predominantemente através da ativação do TRPV1, reduz a ansiedade por meio da ativação do receptor 5-HT1A e resgata a neurotransmissão da 5-HT em condições de dor neuropática (KWIATKOWSKA et al, 2021).

E os compostos ativos da *Cannabis* na indústria são pouco aplicáveis, principalmente no Brasil. E um dos fatores principais que acomete que não haja esse maior interesse na utilização da maconha é o uso do fumo para lazer ilícito. Porém, está sendo cada vez mais liberada para estudos e cultivo em empresas competentes, e assim, trazendo uma série de benefícios tanto à saúde humana, quanto para as indústrias farmacêuticas (WANG et al., 2021; MARTIN et al., 2021).

Em relação ao uso medicinal da Cannabis no Brasil, a resolução RDC nº 17 de 06/05/2015 (ANVISA, 2015) denomina como critérios e procedimentos para a importação, excepcionalmente, produtos à base de canabidiol em combinação com outros canabinoides, para uso próprio e pessoa física, por meio da prescrição para tratamento de saúde e por um profissional legalmente habilitado; já a resolução RDC nº 156 de 03/05/2017 inclui a *Cannabis* sativa L. na lista da DCB - (Denominações Comuns Brasileiras) (ANVISA, 2017).

A proibição da comercialização é presente em diversos países, é importante salientar isso, assim como, o preconceito inerente ao uso de vários produtos que são derivados da *Cannabis*, atrapalhando os avanços e desenvolvimento de medicamentos com canabidiol. No Brasil, ainda é proibido a comercialização, porém a partir de 2014 a importação da substância e o uso compassivo foram concedidos pelo CFM (Conselho Federal de Medicina) na resolução 2.113/14 e pela Anvisa na RDC 327/2019, mas, algumas demandas ocorreram por meio da justiça, com as normas tendo sido atualizadas em 2022 pela resolução CFM 2.324/22 e RE 1.298/2022. (BRASIL, 2019; 2022; CFM, 2014; 2022).

Segundo a Associação Brasileira Multidisciplinar de Estudos sobre Drogas (ABRAMD et al., 2006), a *Cannabis* é a primeira droga ilícita na lista de mais consumida em vários países. Entretanto, não existem relatos de casos de morte por “overdose” da droga – ou seja, mesmo identificando vários efeitos no organismo humano, a maconha não apresenta 15 riscos de mortes a seus consumidores, apesar de seu uso excessivo acarretar complicações psíquicas por déficit de função, atingindo algumas áreas do cérebro (GOIS et al., 2019).

A Resolução do CFF nº 680, de 20 de fevereiro de 2020, publicada em 26/02/2020, regulamenta a atuação do farmacêutico em medicamentos e produtos à base de Cannabis. O farmacêutico tem um papel de extrema importância no auxílio, orientação e acompanhamento do paciente que utiliza medicamento à base de Canabidiol, visto que a Lei 13.021 de 2014, no Art 13. Explica que o farmacêutico tem a necessidade de acionar os órgãos sanitários e os profissionais de saúde competentes, como também comunicar o laboratório industrial das reações adversas, dos efeitos colaterais, das intoxicações, voluntárias ou não, e da farmacodependência observada e registrada na prática da farmacovigilância. Ou seja, o profissional farmacêutico tem como função acompanhar o tratamento do paciente que faz uso de

algum medicamento contendo canabidiol com o objetivo de identificar os possíveis efeitos adversos e notificá-los ao órgão responsável (ANVISA, 2020).

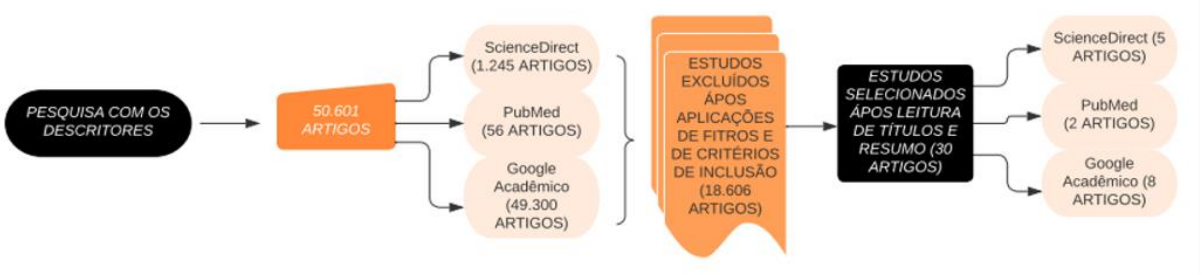
3. METODOLOGIA

A proposta de pesquisa trata-se de uma revisão narrativa de caráter descritivo sobre o uso do Canabidiol como terapia adjuvante para o tratamento da dor, em indivíduos que convivem com dores crônicas. Foram selecionados artigos originais publicados a partir de 2016, em inglês e português, que demonstram o potencial efeito analgésico do Canabidiol, a fim de abordar as características terapêuticas deste fármaco como estratégia para o tratamento da dor.

A busca foi realizada a partir dos descritores (DeCS) em inglês combinados entre si por operadores booleanos: “Chronic pain” e “Cannabidiol”, nas bases de dados de bibliografia especializada Science Direct, PubMed e na busca do Google Acadêmico. Como critérios de exclusão foram considerados: artigos publicados anteriormente a 2016; dissertações, monografias e artigos não disponibilizados integralmente. Como critérios de inclusão serão considerados artigos com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, tese, estudos clínicos e trabalhos científicos.

O fluxograma apresentado na Figura 1 mostra o guia seguido na seleção dos artigos. Foi obtido um total de 50.601 artigos, dos quais inicialmente foram selecionados 18.606 como relevantes ao tema. Após revisão dos critérios de inclusão e exclusão, definiu-se os artigos a partir da leitura do título e resumos de 30 artigos, sendo considerado 15 artigos ao final da busca, por abordarem o uso do canabidiol puro ou uso da *Cannabis* medicinal com alto teor de CBD na manutenção da dor crônica.

Figura 3. Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão de artigos.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da amostra final de 15 artigos selecionados sobre o uso do canabidiol no manejo da dor crônica como relevantes para a proposta da revisão para composição das discussões. Abaixo é apresentado um perfil dos estudos utilizados.

4.1 Perfil Quantitativo e Qualitativo dos Estudos

Foram escolhidos 8 estudos de caráter observacional (Observacionais, Prospectivos e Retrospectivos), 3 ensaios pré-clínicos, 4 estudos randomizados (Experimental, Clínico, Duplo-cego com placebo e controlado), descritos em ordem alfabética segundo o autor na Tabela 1. Observa-se que a maioria dos estudos foram realizados nos Estados Unidos (n=7; 46,2%) e os demais estudos em Uruguai (n=1, 6,6%), Brasil (n=, 6,6%), Irã (n=1, 6,6%), Nova Zelândia (n=1, 6,6%), Itália (n=1, 6,6%) e Israel (n=3; 19,8%).

Ao total, foram analisados 4.242 casos de pacientes, relatados nos estudos de Guida et al (2020), Xu et al. (2020), Gulbransen et al (2020), Donk et al. (2019), Amolg et al (2020), Bellnier et al. (2018), Wang et al (2021), Fanelli et al. (2017) e Martin et al. (2021). Dentre os artigos escolhidos, metade são estudos observacionais, exploratório e retrospectivo, onde todos apresentaram resultados positivos, com melhora significativa ou melhora leve a moderada quanto ao uso tópico, inalatório e/ou oral do canabidiol, para o tratamento e/ou como paliativo para a dor crônica. Além desse benefício, outros mencionados nos artigos foram, redução do consumo de opioides, melhora na qualidade do sono e da qualidade de vida desses pacientes (BELLNIER et al. 2018; TAKAKUWA et al. 2020; FANELLI et al. 2017; WANG et al. 2021).

Outros estudos, pré-clínicos e randomizados avaliaram o efeito do Canabidiol em ratos da linhagem Wister e Sprague-Dawley, como Razavi et al. (2021), Hemmell et al. (2016) e Cardoso et al. (2021) demonstraram ação do canabidiol como agente terapêutico em condições de dor inflamatória e neuropática, diminuindo a dor e a inflamação. Nos estudos de Donk et al. (2019) e Amolg et al. (2020) foi demonstrada uma diminuição significativa da dor em comparação às taxas de resposta ao placebo, já o estudo de Xu et al. (2020) demonstrou eficácia na redução da dor intensa e aguda. Além disso, os efeitos colaterais foram em sua maioria leves e reversíveis, e não

houve evidência de prejuízos consistentes no desempenho cognitivo. Alguns efeitos mencionados foram náuseas/vômitos, tontura, prejuízo da memória e fadiga.

Em estudo de Guida et al. (2019), para uma amostragem de 355 pessoas, 60,6% dos casos apresentaram melhora significativa do quadro após uso da *Cannabis* medicinal em alto teor de canabidiol, onde 38% sofriam de osteoartrite, fibromialgia e/ou artrite reumatoide, o que levava a condição sintomática da dor crônica. Já o estudo de Gulbransen et al. (2020) analisou o uso oral do canabidiol puro com finalidade analgésica e ansiolítica em 400 pacientes, de modo que um resultado satisfatório tal qual os de Guida et al. (2019) foi obtido. Na amostra considerada pelos autores 63% apresentaram melhora das queixas, o mesmo estudo também demonstrou que em relação a dor crônica desencadeada por quadro oncológico não existiu ação analgésica eficiente do canabidiol, a causa provável é que o câncer envolve questões multifatoriais muito mais complexas que as outras doenças abordadas no estudo.

Já os estudos de Aviram et al. (2021) e Bellnier et al. (2018), deixa claro e sugere que existam mais estudos e investigações para o tratamento da dor crônica com o uso medicinal de canabinoides, seja como um tratamento único ou com um tratamento combinado com os convencionais. E que além disso, devido às altas taxas de EAs relacionados ao SNC, especificamente tontura, sonolência e deficiências visuais relacionadas aos canabinoides, o paciente precisa ser alertado para que não faça atividades que demandem atenção, força e boa visão, como por exemplo, dirigir veículos e operar máquinas pesadas (BELLNIER et al. 2018; AVIRAM et al., 2021).

Tabela 2. Apresentação dos estudos considerados para as discussões, onde são apresentados autores, anos, tipos dos estudos, objetivos e resultados dos trabalhos, 2017-2021.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
Amolg et al. (2020)	Randomizado Duplo-cego Placebo	Avaliar a eficácia analgésica e a farmacocinética do THC inalado em doses de 0,5 mg e 1,0 mg em comparação com um placebo, usando o inalador Syqe dosado por medidor.	Ambas doses reduziram dor, diferente do placebo. Além disso, os efeitos colaterais foram em sua maioria leves e reversíveis, e não houve evidência de prejuízos consistente desempenho cognitivo. Estudos futuros com doses adicionais de THC e possivelmente CBD são necessários.
Aviram et al. (2021)	Revisão Sistemática Ensaios Controlados randomizados	Realizar uma revisão conclusiva e meta-análise sobre a eficácia e eventos adversos (EAs) de CBMs para tratamento de dor crônica e pós-operatória	A análise mostrou evidências limitadas mostrando mais redução da dor crônica, principalmente por inalação.
Bellnier et al. (2018)	Estudo Retrospectivo	Avalia a eficácia do tratamento, bem como seus efeitos colaterais e custos associados.	Os resultados mostraram que o uso de cannabis medicinal melhorou a qualidade de vida e os resultados da dor em pacientes com dor crônica associada a lesões do tecido espinhal. Além disso, houve uma redução significativa no consumo de opioides e nos custos mensais de prescrição de analgésicos.
Cardoso et al. (2021)	Ensaio Pré-clínico	Avalia os efeitos do tratamento com CBD em ratos com lesão constritiva crônica do nervo ciático, por meio de testes comportamentais e imuno-histoquímicos, com foco na expressão de receptores CB1R e TRPV1R em regiões cerebrais associadas à dor crônica.	O canabidio 3mg/kg demonstrou potencial terapêutico em reduzir a percepção á alodinia e a hiperalgesia em animais com dor neuropática.

Donk et al. (2020)	Estudo Experimental Randomizado	Avaliou os efeitos de diferentes variedades de cannabis em relação à dor e outros sintomas, bem como informações sobre a metodologia utilizada no estudo.	O tratamento com Bediol, uma variedade de cannabis com altas doses de THC e CBD, resultou em uma diminuição significativa da dor espontânea em 30% em comparação com as taxas de resposta ao placebo.
Fanelli et al. (2017)	Estudo Exploratório Retrospectivo	É relatar um estudo observacional sobre o uso de cannabis para o tratamento da dor crônica, incluindo informações sobre a população estudada, os tipos de canabinoides prescritos, as dosagens utilizadas e os métodos de administração.	O estudo apresenta dados positivos sobre o uso de cannabis para o tratamento da dor crônica, incluindo uma taxa baixa de descontinuação de canabinoides, sugerindo que os canabinoides podem ser uma alternativa a analgésicos opioides.
Guida et al. (2019)	Estudo Epidemiológico Observacional e Retrospectivo de coorte	Avaliar a resposta do MC Com alto teor de CBD em diferentes patologias e presença de efeitos adversos.	60,6% dos casos responderam positivamente ao tratamento, em 18,7% com melhora significativa e melhora leve a moderada em 41,5%
Gulbransen et al. (2020)	Estudo Observacional Descritivo: Série de casos	Avaliar a eficácia do CBD na melhoria da saúde e da qualidade de vida dos pacientes, para várias condições médicas, incluindo dor crônica não oncológica, sintomas neurológicos, sintomas de saúde mental e sir relacionados ao câncer. .	63% relataram satisfação ao uso do óleo de canabidiol 100mg/mL. Destacando que em relação a dor crônica os resultados positivos foram referentes a de causa não oncológica.
Habib et al. (2020)	Estudo Observacional	Avaliar o efeito da cannabis medicinal a nível da dor e na qualidade do sono.	Redução da dor na fibromialgia 77%, dor neuropática 82%, problemas inflamatórios 57% e degenerativos 82% - Melhora do sono.
Hemmell et al. (2016)	Ensaio Pré-clínico	Eficácia do CBD transdérmico para a redução da inflamação e da dor.	O uso do cannabidiol(0,62, 3,16,2 e 62,3mg/dia) transdérmico reduziu o inchaço das articulações. Levando ao alívio da dor e da artrite.
Martin et al. (2021)	Estudo Observacional	Avaliar a saúde geral em usuários de	Melhora QV, Melhora do sono e

		cannabis medicinal, e controles não usuários com ansiedade e/ou depressão.	Maior melhora na dor neuropática
Ravazi et al. (2021)	Ensaio Pré-Clínico	Avalia o efeito do canabidiol na resposta nociceptiva induzida por injeção de formalina em ratos, por meio de microinjeções no núcleo accumbens.	O uso do canabidiol (5,10,15up) demonstrou ação como agente terapêutica em condições de dor persistente como a dor inflamatória
Takakuwa et al. (2020)	Estudo Observacional	Determinar como o uso de cannabis medicinal afeta o uso de opioides prescritos em pacientes com dor crônica.	Melhora da capacidade funcional: 420 casos Melhora da QV: 457 casos Descontinuou opioides: 204 Reduziu opioides: 208 Aumentou opioides: 6
Xu et al. (2020)	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a eficácia do óleo canabidiol tópico no sintomático da dor neuropática e comparar o grupo de tratamento com óleo CBD aplicado topicamente ao grupo placebo. Incluindo medidas de dor e sensações específicas avaliadas por meio da Escala de Dor Neuropática (NPS).	Os pacientes que fizeram o uso tópico de canabidiol 250mg/3 fl, apresentaram sintomas em comparação ao grupo que tomou placebo.
Wang et al. (2021)	Estudo Prospectivo	Relatar resultados de saúde em tempo real após o uso de cannabis medicinal, enquanto descreve as perguntas relacionadas à saúde e demografia usadas na pesquisa.	Os resultados dos dados obtidos indicaram reduções significativas na intensidade da dor momentânea, aumento significativo na duração diária do sono e qualidade do sono depois que os participantes iniciaram a cannabis medicinal por algumas semanas.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

4.2 Mecanismos Farmacológicos dos canabinoides

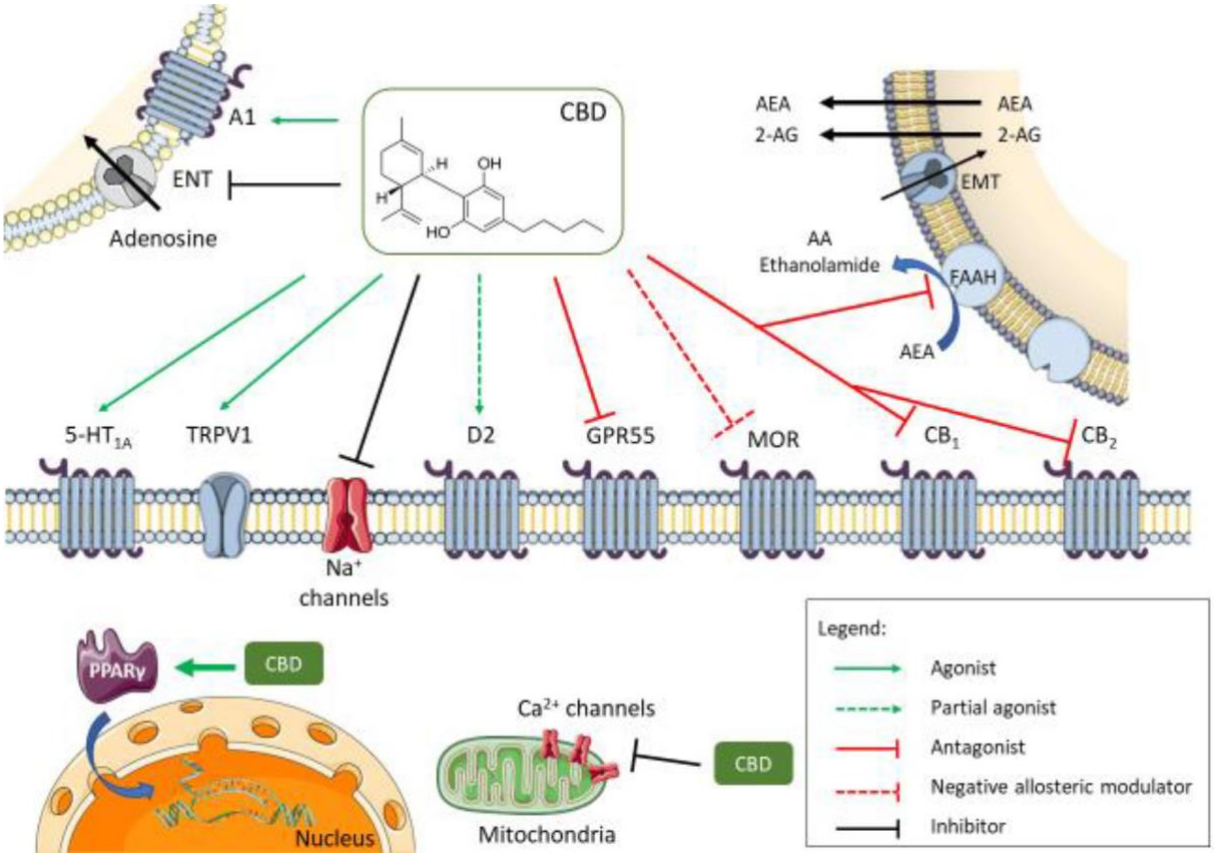
Esse sistema é responsável pela modulação de vários processos orgânicos específicos com ligantes endógenos e enzimas auto produzidas. Os seus receptores são classificados em receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), aos quais podem se ligar N-aracdonoil etanolamina (anandamida) e 2-araquinilglicerol (2AG) (ligantes endógenos), bem como fitocanabinoides: tetrahidrocanabinol (delta-9-THC) e canabidiol, sendo o CB1 mais abundante no sistema nervoso central e periférico, enquanto CB2 mais presente em células do sistema imunológico (GUIDA et al., 2019).

Amolg et al. (2020) e Donk et al. (2020) conduziu um estudo randomizado para testar o Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) como um candidato para o tratamento da dor, porém relatam que por causa dos efeitos semelhantes aos de estados psicóticos provenientes do uso do THC, dificulta a escolha dessa substância como um potencial terapêutico. Em relação, o canabidiol, apresenta grande potencial como agente analgésico, sem apresentar os efeitos de adicção e recompensa característicos do THC, especialmente, no papel da modulação da dor exercido pelo sistema endocanabinoide (XU et al., 2020; AVIRAM et al., 2021).

O CBD pode agir como um agonista parcial de receptores CB2, bem como agonista total de receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ (PPARγ), receptores serotoninérgicos 5-HT1A e receptores de potencial transitório vanilóide (TRPV1). Pode ainda, agir como um agonista competitivo do receptor GPR55, descrito como um possível receptor canabinoide e um receptor de lisofosfatidil inositol. Além disso, o CBD pode agir como um modulador alostérico negativo de receptores μ e δ opioides (DE ALMEIDA, 2020; XU et al., 2020; CARDOSO, et al 2021).

Na figura 4, a uma demonstração dos alvos moleculares e vias de sinalizações que o canabidiol pode está atuando

Figura 4. Diversidade de alvos moleculares e vias de sinalização para o CBD



Fonte: Adaptado de Almeida et al., 2020.

4.3 O Canabidiol na fisiopatologia da dor crônica

A dor é um fenômeno que ocorre a partir de um estímulo mecânico, químico ou térmico nos nociceptores. Há fibras nociceptivas dos tipos A e C, sendo a dor crônica relacionada às fibras C. A transmissão dos estímulos dolorosos ocorre por meio da medula espinhal e, quando há persistência de tal estímulo, como ocorre na dor crônica, tem-se uma diminuição do limiar para dor, o que promove o evento da hiperalgesia (GUIDA et al., 2020; GULBRANSEN et al., 2021).

A dor crônica classificada de acordo ao mecanismo fisiopatológico em dor nociceptiva pode ser somática ou visceral e é originada devido ao dano tecidual potencial ou real, assim a dor somática ocorre de dores pós-traumáticas, ósseas e artríticas, enquanto que a dor visceral tem origem em patologias de câncer, infarto agudo do miocárdio, colicistites e pancreatite que são resultantes de danos teciduais comuns de situações inflamatórias, traumáticas, invasivas e isquêmicas (ROSA et al. 2020).

O estudo de Fanelli et al. (2017) relata que a melhora da dor está de acordo com sua origem, e além disso, sugere que os canabinoides podem ser uma alternativa aos analgésicos opioides, trata o canabidiol não apenas por seus efeitos terapêuticos, mas também por sua capacidade de mitigar a euforia e outros efeitos colaterais causados pelo THC, quando associados. Como demonstrado por Takakuwa et al. (2020) associação do canabidiol com uma porcentagem mínima de THC, afeta o uso de opioides prescrito em pacientes com dor crônica, além da melhoria significativa, mostra que houve predominância do sexo feminino, 49% pacientes, em relação ao masculino, 44,5% na melhora com o uso. Já o estudo de Martin et al. (2021) e Wang et al. (2021) avaliaram os pacientes que usaram ou não produtos com predominância de canabidiol, e com associação ou não como THC, detectaram aumento da melhora na dor neuropática em relação aos outros tipos, e aumento significativo na qualidade do sono depois que os participantes iniciaram a *Cannabis* medicinal por algumas semanas.

Já o de Habib et al. (2021) observou maior redução na dor devido a problemas degenerativos e na neuropática. Foram considerados neste estudo: dose mensal, forma de consumo e teores de THC e CBD. Ele relata o THC como um importante canabinóide para o alívio da dor e muito mais poderoso que o CBD. Por se tratar de um estudo observacional, ele relata que a duração do tratamento com cannabis é importante para adquirir experiência no uso de *cannabis* e também para experimentar diferentes espécies e formas de consumo para, finalmente, chegar à espécie certa com o melhor benefício para o paciente.

As principais utilizações do *Cannabis* medicinal no manuseio da dor crônica se observam na dor neuropática de origem central, degenerativa e não oncológica. Embora a eficácia desse tratamento seja sujeita a variações, a maioria dos pacientes referem melhora da dor e, como resultado, melhora do sono devido ao alívio dos sintomas. Além do mais, nos relatos, há melhora de outros sintomas associados como náuseas e perda de apetite, além de uma melhora no estado emocional, por pacientes de dor crônica que utilizaram o canabidiol, muito das vezes associado a doses baixas de THC (WANG et al., 2021; MARTIN et al., 2021; HABIB et al., 2021).

De acordo com o estudo feito por Hammell et al. (2015) o uso de canabidiol transdérmico reduziu a hipersensibilidade induzida por monoartrite em cinquenta e quatro (54) ratos da raça Sprague-Dawley ao utilizar diferentes dosagens, 0,62, 3,1,

6,2 e 62,3 mg/dia, onde doses mais baixas apresentaram melhores resultados nos testes. A ação do gel de canabidiol contribuiu na diminuição da inflamação e na redução das moléculas efetoras pró-inflamatórias que degradam a cartilagem, assim, reduziu-se os inchaços das articulações promovendo o alívio da dor e inflamação da artrite. No uso do canabidiol como micro injeção com diferentes posologias (5,10,15 µg) em ensaios com ratos Wistar, Razavi et al. (2021) demonstraram que o canabidiol atua como antinociceptivo no principal local de ação dos canabinoides, o núcleo accumbens (NAc), que é o mediador dos agentes analgésicos na dor inflamatória persistente.

Os testes realizados em animais de laboratório são necessários para avaliar aspectos relacionados à segurança para o uso do canabidiol em humanos por meio da verificação da atividade farmacológica, efeitos colaterais e toxicidade da droga. Os resultados obtidos nos experimentos demonstram ser possível elucidar o mecanismo de ação e comprovar a eficácia para o tratamento da dor crônica evidenciando seu uso em dores de origem nociceptiva e neuropática (CARDOSO et al., 2021; RAVAZI et al., 2021; HAMMELL et al., 2015).

4.4 O Canabidiol como adjuvante no tratamento da dor

Na Tabela 3 pode-se observar de forma resumida os resultados obtidos a partir dos estudos observacionais selecionados nesta revisão, ressaltando que apesar de utilizarem abordagens metodológicas diferentes todos são estudos de caráter observacional. Para todos os estudos avaliados, mais de 60% dos pacientes apresentaram melhora com o uso do canabidiol.

Tabela 3. Resumo de dados obtidos para os estudos de caráter observacional selecionados, 2019-2021.

Estudos	Autor/ Ano	Amostra	Sexo (F/M)	Melhora (%)	Principais efeitos observados
Estudo de coorte retrospectivo	Guida et al. (2019)	355	236/119	60,6% (geral)	Diminuição geral de sintomas (patologias neurológicas, degenerativas, neoplasias, doenças psiquiátricas e outros).
Descritivo: série de casos	Gulbransen et al, (2020)	400	217/183	63% (geral)	Ação ansiolítica e analgésica. Efeito ineficiente a dor oncológica.
Observacional	Habib et al, (2021)	319	242/77	60-80% (geral)	Redução da dor na fibromialgia, neuropática, problemas inflamatórios e degenerativos.
Observacional	Martin et al. (2021)	368	não relatado	-	Melhora da qualidade de vida, do sono e da dor neuropática.
Observacional	Takakuwa et al. (2020)	525	não relatado	-	Melhora na capacidade funcional, redução dos opioides e melhora da qualidade de vida.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

Bellnier et al. (2018) demonstram que houve uma redução significativa no consumo de opioides e nos custos mensais de prescrição de analgésicos. E que claramente, há uma necessidade de fazer a transição de muitos pacientes mantidos com opioides crônicos para terapias mais seguras e eficazes. E que aproximadamente 75% dos pacientes relatados no estudo reduziram suas doses de opioides.

Já Takakuwa et al. (2020) relatam a correlação do uso de opioides e da *Cannabi*s, que uma porcentagem notável de pacientes relatou cessação completa de opioides e diminuição do uso de opioides pela adição de *Cannabis* medicinal. A hipótese é que esses efeitos podem ser devidos à diminuição sinérgica relatada na dor que foi demonstrada com a adição de *cannabis* aos opioides, porém não houve um estudo controlado em humanos examinando como usar *cannabis* medicinal em combinação com opioides e que não existe nenhum protocolo estabelecido. E que

muitos médicos transferem para o paciente ou agente dispensário as decisões sobre produtos e dosagens específicas. E poucos pacientes indicaram que haviam consultado um profissional médico sobre a escolha de produtos de *Cannabis*.

Apesar de utilizarem métodos distintos e um tamanho amostral variável, o número de pessoas do sexo feminino foi significativamente superior ao sexo masculino e a maior parte dos pacientes apresentaram melhora com o uso do canabidiol puro ou em *Cannabis* medicinal sendo seus principais efeitos benéficos observados a ação analgésica, anti-inflamatória, ansiolítica, antinociceptiva devido a ação redutora de estímulos neuronais envolvidos na cascata da dor (XU et al., 2020; TAKAKUWA et al., 2021; GULBRANSEN et al., 2020).

5. CONCLUSÕES

Conclui-se que, é comprovado pelos estudos que a *cannabis* pode ser eficaz para dor crônica, pelo simples fato de suas substâncias, os fitocanabinoides, terem a capacidade de atuar em todas as áreas do sistema nervoso central e periférico, que produz, transmite e interpreta um sinal doloroso, e isso também se explica pela distribuição de receptores canabinoides no nosso sistema nervoso.

Entre os fitocanabinoides mais abundantes dessa planta, o canabidiol ganhou mais destaque nos estudos. Para o tratamento das dores crônicas promoveu uma diminuição significativa dos sintomas de problemas inflamatórios e degenerativos apresentados pelos pacientes, porém a eficácia desse tratamento está sujeita a variações de acordo com cada paciente. Além do seu efeito analgésico e anti-inflamatório já conhecido, outras propriedades são aplicáveis para essa substância, como ação ansiolítica e houve uma redução significativa no consumo de opioides e nos custos mensais de prescrição de analgésicos, consequentemente melhoria da qualidade de vida, o que a torna ainda mais instigante para usos terapêuticos, principalmente dos indivíduos acometidos pelas dores crônicas.

Sobre o mecanismo de ação do CBD de acordo com os estudos analisados, relatam que curiosamente o CBD atual francamente com o receptor canabinoides, foram descritos vários alvos bem aceito inclui GPCRs e canais de íons, com a serotonina 5-HT1A o receptor e o canal TRPV1 do canal de cátion potencial do receptor transitório são os dois principais alvos. Pensa-se também que a CDB tem

como alvo receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como receptores canabinoides e opioides. Atualmente, a eficácia clínica da CDB não é completamente compreendida.

Assim, é imprescindível a divulgação de mais estudos sobre tal abordagem a fim de consolidar ainda mais as evidências já estabelecidas e construir o conhecimento dos questionamentos que ainda existem dentro dessa temática. Pode-se finalizar que, com as carecidas pesquisas e investimentos relacionados ao CBD com fins benéficos, espera-se que continue sendo algo promissor para tratamento das dores crônicas.

Nesse contexto, o canabidiol (CBD) apresenta-se como uma opção de tratamento para dores crônicas. Embora haja evidências preliminares de que o CBD possa ter propriedades analgésicas, os estudos ainda estão em estágios iniciais e mais pesquisas são necessárias para determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, Donald I. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. **European journal of internal medicine**, v. 49, p. 7-11, 2018.

ALMOG, Shlomo et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **European Journal of Pain**, v. 24, n. 8, p. 1505-1516, 2020.

ASCENÇÃO, Marina Doles; LUSTOSA, Victor Rodrigues; SILVA, LJDA. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, p. 255-263, 2016.

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

BARBOSA, Antony et al. O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 10, n. 1, p. 84-103, 2021.

BELLNIER, Terrance; BROWN, Geoffrey W.; ORTEGA, Tulio R. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. **Mental Health Clinician**, v. 8, n. 3, p. 110-115, 2018.

BONFÁ, L; VINAGRE, R.C.O; FIGUEIREDO, N.V et al. Cannabinoids in chronic pain and palliative care**. Rev Bras Anestesiol.** 2008; 58(3):267-79.

BORILLE, B.T et al. Caracterização química da planta Cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica. Brasília, 2012. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf. Acesso em: 17 Nov. 2022.

BRASIL. Resolução RE nº 1.298, de 20 de abril de 2022. Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, conforme anexo. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2022.

BRASIL. RDC nº 327, de 14 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2019.

CARDOSO, G.K.R.S et al. Canabidiol em modelo pré-clínico de dor neuropática: uma avaliação dos aspectos sensoriais, emocionais e inflamatórios relacionados com a modulação da sensibilidade dolorosa. Universidade de São Paulo. Tese de Doutorado, 2022.

CFM. Resolução nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2014.

CFM. Resolução nº 2.324, de 11 de outubro de 2022. Aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2022.

DA SILVA, J.K.S; CALUMBI, M.E.R; SOUZA, T.F.M.P et al. Uso da Cannabis integrado ao tratamento convencional do câncer. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, 2022.

DE ALMEIDA, Douglas L.; DEVI, Lakshmi A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacology research & perspectives**, v. 8, n. 6, p. e00682, 2020.

DE CARVALHO, Sirléia Paz; TREVISAN, Márcio. Fins terapêuticos da Cannabis Sativa (maconha) no Brasil: Revisão da Literatura Therapeutic purposes of Cannabis Sativa (marijuana) in Brazil: A. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 13868-13885, 2021.

DELLAROZA, M.; et al. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista da Associação Médica Brasileira,** v.

54, n. 1, p. 36-41, fev. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n1/18.pdf. Acesso em: 6 Nov. 2022.

DONK, T. V.; 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, 2019.

ELSOHLY, M.A et al. Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. **Life Sciences**, v. 97, p. 78-90, 2017.

FANELLI, Guido et al. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. **Journal of pain research**, p. 1217-1224, 2017.

GÓIS, Luiza Carla de Medeiros et al. Atualizações no tratamento da dor crônica com cannabis medicinal. 2019.

GROF, C. P. L. Cannabis, from plant to pill. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 84, n. 11, p. 2463-2467, 2018. doi: 10.1111/bcp.13618.

GROTENHERMEN F, MÜLLER-VAHL K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. **Dtsch Ärztebl Int**. 2012; 109(29-30):495-501.

GUIDA, J. G. et al. Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudio preliminar. **Revista Médica del Uruguay**, v. 35, n. 4, p. 113-137, 2019.

GULBRANSEN G, et al. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. **BJGP Open**, 2020;4:1-8.

GUZZO, Eduardo Cadore et al. Chronic Pain Management Manejo Da Dor Crônica. Acta Méd, Porto Alegra, 2015.

HABIB, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 34, n. 3, p. 463-477, 2020.

HAMMELL, D. C. et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **European journal of pain**, v. 20, n. 6, p. 936-948, 2016.

KOPF, A.; et al. Guide to Pain Management in LowResource Settings: Educational material written for general distribution to health care providers by a multidisciplinary and multinational team of authors. Seattle: IASP, f. 6, 2010. Disponível em: https://crh.arizona.edu/sites/default/files/u35/Guide_

KWIATKOWSKA, K. M. Epigenetic Landscape of Pain in Diabetic Neuropathy. 2021.

MARTIN, E. L.; et al. Antidepressant and anxiolytic effects of medicinal cannabis use in an observational trial. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 1554, 2021.

MEDEIROS, F. C.; et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020.

OLIVÊNCIA, A. S.; et al. Tratamento farmacológico da dor crônica não oncológica em idosos: Revisão integrativa. Ciências da Saúde, 2018.

OMS. World Health Organization. The health and social effects of nonmedical cannabis use. WHO Press: Genebra, 2016.

PEREIRA, T. S. L. S. P. Análise fitoquímica e atividade biológica de Cannabis ruderalis em modelos in vitro e baseados em células. Tese de Doutorado. 2019.

RAZAVI, Y.; et al. Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain. **Neuroscience Letter**s, v. 762, p. 136141, 2021.

RIBEIRO, G. R.; et al. Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides-canabidiol e delta-9-tetrahidrocanabinol. **Research, Society and Developmen**t, v. 10, n. 4, 2021.

RODRIGUES, F. O.; et al. Uso de canabinoides para o manejo da dor crônica. **Revista Científica UMC**, v. 4, n. 3, 2019.

SAITO, V.; et al. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 2010.

SILVA, L. M. N.; et al. O uso fitoterápico do Canabidiol no tratamento de dores crônicas: uma revisão de literatura. SEMOC–Semana de Mobilização Científica-Economia Circular: o novo paradigma para a sustentabilidade, 2021.

SILVA, R. G.; REMTULA, S. P.; GONÇALVES, T. C. Canabinoides na dor crónica: uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familia**r, v. 37, n. 2, p. 133-44, 2021.

SMALL, E.; et al. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. **Botanical Review,** v. 81, p. 189-294, 2015.

SOUSA, C. C.; et al. Tecnologia farmacêutica: novas formulações de canabidiol para o tratamento da dor. v. 1, n. 259. 2022.

SILVEIRA, C. S.; DA SILVA, F. A.; DE ANDRADE, J. V, K. Uso Terapêutico Da Cannabis Medicinal Em Dores Crônicas. 2022. 16 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Centro Universitário UNA, Belo Horizonte, 2022.

TAKAKUWA, Kevin M. et al. The impact of medical cannabis on intermittent and chronic opioid users with back pain: how cannabis diminished prescription opioid usage. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 5, n. 3, p. 263-270, 2020.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2016. Nova York: United Nations Publication, Sales No. E.16.XI.7, 2016.
VASCONCELOS, F. H.; et al. Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. Revista Dor, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 176-179, Jun 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttex

WANG, L.; et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. **Bmj**, v. 374, 2021.

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.