

O uso de cannabis como plano terapêutico em pacientes com dores crônicas

The use of cannabis as a therapeutic plan for patients with chronic pain

DOI:10.34119/bjhrv7n1-002

Recebimento dos originais: 01/12/2023

Aceitação para publicação: 02/01/2024

Gabriel Machado Souto Padron

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: gabrielmspadron@gmail.com

Matheus Lacerda Viana

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: lacerdamv@live.com

Letícia de Oliveira Araújo

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: leticiaoaraujo21@gmail.com

Yasmin Justine Borges

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: yasminjustine@unipam.edu.br

RESUMO

Introdução: Este artigo apresenta uma revisão sistemática da literatura que se propôs a avaliar a eficácia da Cannabis como abordagem terapêutica para o alívio de dores crônicas em pacientes com diversas condições médicas. **Objetivo:** O principal objetivo deste estudo foi demonstrar, por meio de uma revisão integrativa, os principais efeitos terapêuticos da Cannabis no tratamento de pacientes com dores crônicas. **Metodologia:** Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Foram identificadas mais de 10 mil publicações relacionadas ao tema entre 2017 e 2023. No entanto, apenas 14 estudos foram selecionados para análise final, seguindo critérios rigorosos de inclusão e exclusão. **Resultados e Discussão:** Os principais achados indicam que o uso da Cannabis como tratamento complementar pode oferecer benefícios significativos para pacientes que sofrem de dores crônicas refratárias ou que respondem pouco aos tratamentos convencionais. **Conclusão:** Entre os benefícios observados estão a redução do consumo de opioides e uma melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é importante destacar que o uso da Cannabis para fins terapêuticos continua a ser um tópico controverso devido a implicações legais, éticas e sociais associadas. A discussão envolve questões como regulamentação, dosagem, monitoramento e acesso dos pacientes a essa forma de tratamento.

Palavras-chave: cannabis, dor crônica, tratamento, opioides, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: This article presents a systematic review of the literature that aimed to evaluate the efficacy of Cannabis as a therapeutic approach for the relief of chronic pain in patients with various medical conditions. **Objective:** The main objective of this study was to demonstrate, through an integrative review, the main therapeutic effects of Cannabis in the treatment of patients with chronic pain. **Methodology:** The PICO strategy was used to formulate the guiding question. More than 10,000 publications related to the topic were identified between 2017 and 2023. However, only 14 studies were selected for final analysis, following rigorous inclusion and exclusion criteria. **Results and Discussion:** The main findings indicate that the use of Cannabis as a complementary treatment can offer significant benefits for patients who suffer from refractory chronic pain or who respond poorly to conventional treatments. **Conclusion:** Among the observed benefits are a reduction in opioid consumption and a substantial improvement in the quality of life of patients. However, it is important to note that the use of Cannabis for therapeutic purposes continues to be a controversial topic due to legal, ethical, and social implications associated with it. The discussion involves issues such as regulation, dosage, monitoring, and patient access to this form of treatment.

Keywords: cannabis, chronic pain, treatment, opioids, quality of life

1 INTRODUÇÃO

Incluída na lista de controle de drogas da Organização das Nações Unidas (ONU), a Cannabis *sativa* é uma planta com propriedades psicoativas, contendo cerca de 750 substâncias químicas, entre as quais 104 são canabinóides, como o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (MADRAS, 2015). Sua utilização é datada desde aproximadamente 12.000 anos atrás, servindo desde a fabricação de tecidos e cordoaria quanto para fins medicinais e espirituais. Trata-se de uma planta da família das canabiáceas, amplamente cultivada no mundo todo e popularmente conhecida no Brasil como maconha (VILHENA *et al.*, 2022).

Embora a *C. sativa* seja considerada ilegal em muitos países, diferentes estudos envolvendo principalmente concentrações de THC e canabidiol apontam que seu uso pode trazer benefícios para fins terapêuticos (LAFAYE *et al.*, 2017). Por este motivo, o uso de medicamentos contendo canabinóides tem sido praticado de forma regulada e sob prescrição médica em diversos países, como Inglaterra, Suécia e Noruega. Nos Estados Unidos, o uso de Cannabis era proibido até o final da década de 90. Com o passar do tempo, após a sua legalização, especialmente para fins de tratamento, mudanças legislativas semelhantes ocorreram em muitos outros países, levando ao aumento da disponibilidade e uso para fins médicos (PISANTI; BIFULCO, 2019).

No contexto brasileiro, o acesso a produtos à base de canabidiol para fins terapêuticos teve início em 2014, na tentativa de tratar um caso de epilepsia grave e rara. Desde então, ocorreram mudanças significativas na regulação do controle do acesso a tais produtos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de modo a garantir a proteção legal a pacientes e médicos, e a regulamentação do acesso por meio da importação, envolvendo exclusivamente, produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinóides (MOTA *et al.*, 2019; BONN-MILLER MO *et al.*, 2021).

Ao passo que cada vez mais estudos são conduzidos, somado à prática clínica e ao acompanhamento dos pacientes que utilizam a Cannabis para fins terapêuticos, o uso e a aceitação como recurso medicinal continuam a evoluir. A Food and Drug Administration (FDA) considerou como pode apoiar o rigor científico das alegações de Cannabis medicinal, e a revisão de dados públicos sobre segurança e potencial de abuso está em andamento (MOTA *et al.*, 2019). Ainda assim, há controvérsias no que se refere às implicações legais, éticas e sociais associadas ao uso, administração, embalagem e dispensação seguras. Existem relatos científicos que apontam consequências adversas à saúde, como mortes atribuídas à intoxicação por maconha e planos terapêuticos baseados em dados clínicos limitados (DAR, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a terapêutica para o tratamento de dores possui dois protocolos a serem seguidos, a depender da classificação da dor. O primeiro seria composto pelos analgésicos, anti-inflamatórios, medicamentos adjuvantes e opioides, que visam tratar a dor mista e nociceptiva. Já o segundo, é constituído por antidepressivos e antiepilépticos (e opióides em casos refratários) para manejo da dor neuropática e nociplástica (MARTINS *et al.*, 2012, apud FERREIRA *et al.*, 2022)

Nos últimos anos, a área científica tem despertado interesse no uso de canabinoides para o manejo da dor. Sendo assim, a “The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine” tem analisado diversos estudos e evidências acerca dos efeitos da Cannabis e do extrato da planta (canabinoides), na saúde os indivíduos (SANDOVAL *et al.*, 2018).

A Cannabis exerce suas funções por meio de dois componentes: o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 – THC), psicoativo, euforizante, além da propriedade analgésica e antiemética; e o canabidiol (CBD), depressor do sistema nervoso central, que induz efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e anti-inflamatório (FERREIRA *et al.*, 2022). Dessa forma, o CBD ativa os receptores canabinoides tipo 1 (CB1), distribuídos nos gânglios da base, cerebelo e hipocampo e 2 (CB2), de ação central e periférica, o que reduz os efeitos adversos que são indesejados e intensificam os efeitos moduladores da dor, como anticonvulsivante e analgésicas (SANDOVAL *et al.*, 2018).

O aumento da demanda dos princípios ativos da Cannabis, observado mundialmente, associado aos seus potenciais ativos para o tratamento de diversas enfermidades crônicas, justificou o estudo deste trabalho, cujo objetivo é demonstrar por meio de uma revisão integrativa os principais efeitos terapêuticos da Cannabis para pacientes com dores crônicas.

2 METODOLOGIA

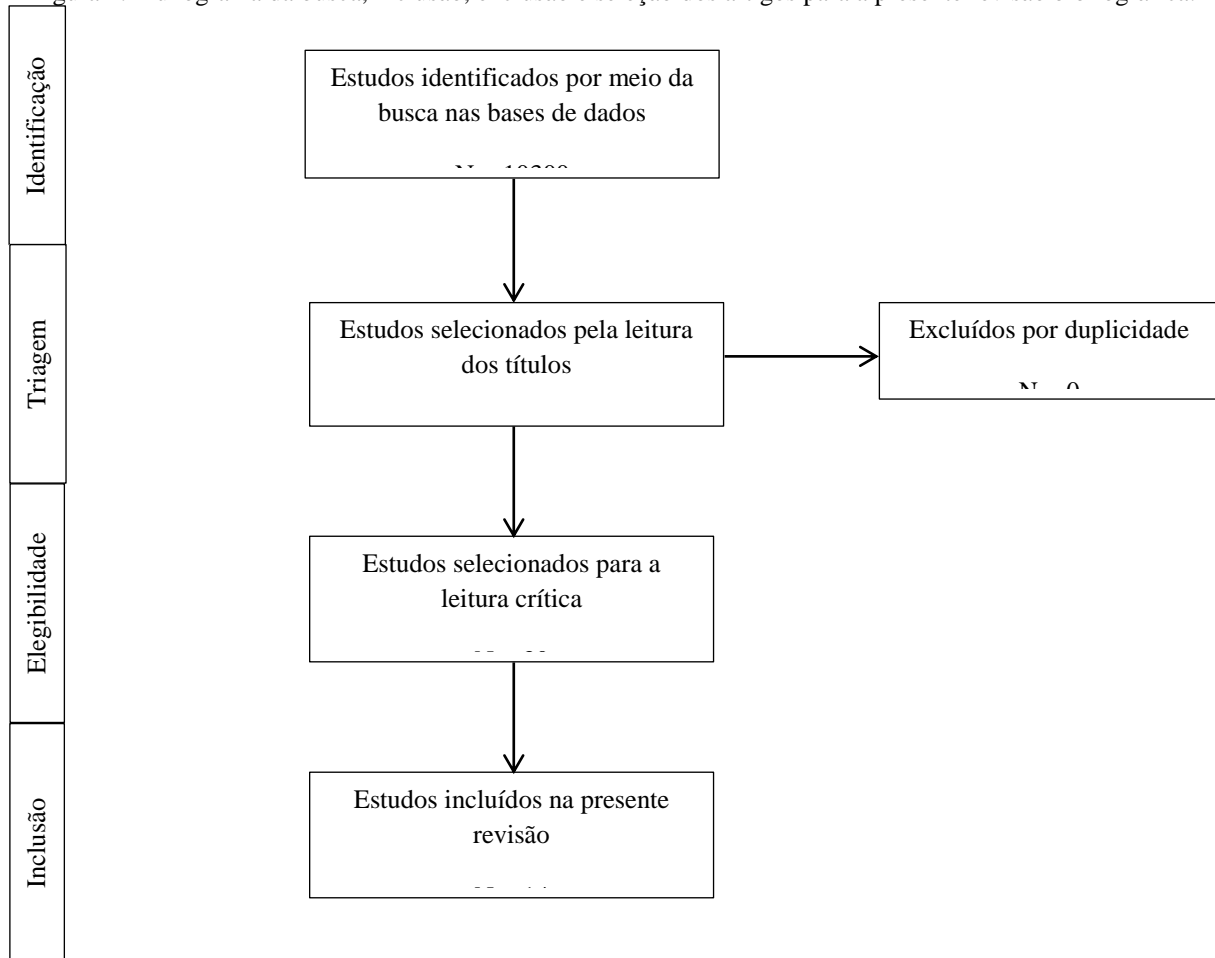
O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia da Cannabis no manejo da dor em pacientes com diversas condições médicas. Para a elaboração da pergunta de pesquisa analítica, utilizou-se como estratégia o PICO (*Patient, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, a questão da pesquisa delimitada foi "Em pacientes adultos com dor crônica, o uso de Cannabis como tratamento para alívio do sintoma é mais efetivo do que analgésicos convencionais utilizados na prática clínica para melhorar a dor crônica medida por escala de dor, por diminuição do uso de analgésicos ou pela melhora na qualidade de vida?". Nela temos, P = "Pacientes adultos com dor crônica"; I = "Uso de Cannabis como tratamento para alívio do sintoma"; C = "Analgésicos convencionais utilizados na prática clínica para melhorar a dor crônica"; O = "Melhorar a dor crônica medida por escala de dor, por diminuição do uso de analgésicos ou pela melhora na qualidade de vida?".

Foi realizada então uma pesquisa nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, EBSCOhost e a Biblioteca Virtual em Saúde. Os seguintes termos foram utilizados na pesquisa: "Cannabis", "canabinoides", "dor", "manejo da dor", "dor crônica", "dor neuropática", "dor musculoesquelética", "maconha", "CBD" e "THC". Foram incluídos na revisão estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos observacionais que avaliaram o uso de Cannabis ou canabinoides no manejo da dor.

Como critério de inclusão, foram considerados artigos originais publicados entre 2017 e 2023, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral e confiável ao conteúdo do estudo. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos.

Com a pesquisa dos termos-chaves nas bases de dados, foram encontradas mais de 10 mil publicações acerca do tema no período de 2017-2023. Destes, 30 estudos foram selecionados, pela leitura do título e do resumo, para serem analisados de maneira mais aprofundada. Ao final, após a leitura criteriosa das publicações, 14 estudos foram selecionados para a análise final e construção da revisão bibliográfica (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da busca, inclusão, exclusão e seleção dos artigos para a presente revisão bibliográfica.



Fonte: Padron *et al.*, 2023

3 RESULTADOS

Os principais achados dos artigos selecionados para esta revisão de literatura estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 01), assim como informações sobre os autores, ano e título de cada trabalho.

Tabela 1 - Principais efeitos do uso da Cannabis para o uso terapêutico em pacientes com dores crônicas encontrados em publicações entre os anos de 2017 e 2023 que atenderam os critérios de inclusão e exclusão do presente trabalho.

Autores/Ano	Título	Achados principais
2017.	1. BLAKE <i>et al.</i> , A selective review of medical cannabis in cancer pain management.	O estudo revisou a literatura publicada no Medline dos anos de 1975 a 2017. Foram avaliados a população, a dor, a eficácia da intervenção, os tipos e dosagens dos canabinoides e as reações adversas. Os poucos estudos que utilizaram a cannabis medicinal para o manejo da dor oncológica sugerem que esta possui potencial efeito terapêutico. No entanto, existe uma falta de orientação quanto a dosagem ideal na terapia a base de canabidiol, principalmente devido a variação da dose ideal encontrada de paciente para paciente. A média de dosagem encontrada foi de 2.7-10.8 mg de THC em combinação com 2.5-10.0 mg de CBD, sendo que os efeitos colaterais são reduzidos com a utilização de dosagens menores.
2023.	2. LUZ-VEIGA <i>et al.</i> , Beyond Pain Relief: A Review on Cannabidiol Potential in Medical Therapies.	As principais descobertas do artigo são que o CBD tem uma ampla gama de usos terapêuticos potenciais, incluindo como agente anti-inflamatório, antioxidante, anticonvulsivante e ansiolítico, além de seu uso em condições variadas, como doenças autoimunes, alzheimer, parkinson, e entre outros. O artigo também discute os vários mecanismos pelos quais o CBD produz esses efeitos, incluindo suas interações com o sistema endocanabinóide do corpo e outros receptores, como TRPV1 e PPAR- α . Além disso, o artigo destaca a necessidade de mais pesquisas para entender completamente os possíveis usos médicos do CBD e determinar as dosagens e métodos de entrega ideais para diferentes condições, além de sua possível interação com outros medicamentos.
2017.	3. BRITCH <i>et al.</i> , Cannabidiol- Δ 9-tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity.	O artigo traz evidências de que o CBD pode potencializar os efeitos antinociceptivos e hipolocomotores do THC em ratos machos e fêmeas, com um efeito maior observado em ratas fêmeas, e principalmente de 4-6 horas após a administração da droga. O CBD também alterou o metabolismo do THC, aumentando os níveis de THC e seus metabólitos no sangue. O estudo também encontrou diferenças de gênero na resposta ao THC e CBD, com ratas fêmeas mostrando maior sensibilidade aos efeitos do THC e CBD. Foi encontrado ainda, que o THC apresentou nos ratos um efeito dependente da dose e do tempo. Apesar da variação de efeito observado entre ratos machos e fêmeas, o artigo conclui não haver relação com o sexo na interação THC-CBD
	4. HILL <i>et al.</i> , 2017. Review.	O artigo é uma revisão de estudos pré-clínicos e clínicos, bem como evidências epidemiológicas, para avaliar o uso de cannabis como farmacoterapia para dor. As principais descobertas do artigo são que há evidências limitadas para apoiar o

			<p>uso de farmacoterapia de cannabis em certos cenários clínicos, como dor crônica, mas mais pesquisas são necessárias para apoiar ou refutar a base de evidências atual. Foi observado, no entanto, uma relação na legalização do uso medicinal de cannabis com a redução da mortalidade por overdose de opioides, e que menores doses desses medicamentos são necessárias quando associados a medicamentos a base de canabidiol. O artigo também destaca a necessidade de aumento de financiamento e suporte para pesquisa em cannabis para responder a questões-chave sobre a segurança da cannabis e suas potenciais indicações médicas.</p>
5. MCDONAGH <i>et al.</i> , 2022.	Cannabis-Based Products for Chronic Pain.		<p>A evidência de que, tanto os estudos de produtos sintéticos com alto teor de THC em relação a CBD e produtos extraídos com comparáveis proporções THC/CBD demonstram melhoria no quadro de dor crônica. Entretanto, há o aumento dos efeitos colaterais, tais como náuseas, sedação e entre outros.</p>
6. ROMERO-SANDOVAL <i>et al.</i> , 2018	Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations		<p>O artigo conclui, por meio de uma revisão bibliográfica, que a Cannabis proporciona benefícios no tratamento da dor crônica e potencial de reduzir o consumo de opióides. Diante disso, é necessário que as pesquisas da área biomédica invistam em pesquisas atuais, a fim de promover o manejo seguro dessa matéria prima, com o objetivo de efetivar a ação terapêutica e reduzir os efeitos colaterais</p>
7. KIM; FISHMAN, 2017	Cannabis for Pain and Headaches: Primer.		<p>Atualmente, os estudos que analisam o uso da Cannabis para o tratamento da dor associada ao cancer possui evidências positivas. Além disso, com o progresso das pesquisas, evidenciou-se também benefícios dessa matéria prima no tratamento da dor neuropática, como na esclerose múltipla. Tais benefícios não se restringem apenas no âmbito da analgesia, como também para a melhora do sono e na qualidade de vida do paciente. Em relação ao uso da Cannabis para o tratamento de cefaleias, ainda há poucos estudos que evidencia benefício no tratamento.</p>
8. MOORE; WEERTS, 2021	Cannabinoid tetrad effects of oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in male and female rats: sex, dose-effects and time course evaluations.		<p>Este estudo analisou a diferença entre os sexos na modulação CBD de THC em relação a redução da capacidade de perceber a dor, diminuição da agitação e do metabolismo. Os resultados desta pesquisa sugerem que o CBD pode aumentar os efeitos antinociceptivos e hipolocomotivos do THC, porém esses efeitos foram inconstantes. Além disso, a redução do metabolismo do THC pelo CBD está relacionada ao comportamento do indivíduo.</p>
9. WOO <i>et al.</i> , 2020	Children and Youth Who Use Cannabis for Pain Relief: Benefits, Risks, and Perceptions.		<p>De acordo com este estudo, ainda existem baixas evidências que apoiem o uso rotineiro da Cannabis medicinal em crianças e jovens, visto que, o potencial risco do uso deste pode superar os benefícios no tratamento da dor de forma significativa. Entretanto, até a data de publicação deste artigo, foram publicados</p>

		apenas dois estudos que analisaram os efeitos colaterais nessa faixa da população, ambos com pouca qualidade, o que impede de tirar conclusões sólidas.
10. AVIRAM; SAMUELLE-LEICHTAG, 2017	Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	A maioria dos estudos apontam que não há eficácia do uso de medicamentos à base de Cannabis. Embora observado em alguns trabalhos preliminares que o uso de Cannabis seja favorável para o tratamento da dor crônica do que em relação ao placebo, a significância clínica é incerta. Os eventos adversos mais proeminentes estão relacionados com o Sistema Nervoso Central e Gastrointestinal. Possíveis fatores limitantes do estudo foram apontados, como: a inclusão de somente trabalhos em inglês e heterogêneos. Portanto, o trabalho sugere que o uso de Cannabis pode trazer benefícios para o tratamento da dor crônica, mesmo com baixa evidência científica.
11. ZERAATKAR <i>et al.</i> , 2022	Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies.	Há baixa evidência de certeza de que os eventos adversos (EAs) são comuns entre pessoas que vivem com dor crônica e que utilizam medicamentos à base de Cannabis. Entretanto, poucos pacientes apresentam eventos adversos graves. Os EAs encontrados foram prevalentes em pacientes que utilizaram Cannabis por mais de 24 semanas de forma contínua. O palmitoiletanolamida foi o mediador que menos demonstrou EAs ou até mesmo nenhum.
12. GRANGEIRO <i>et al.</i> , 2023	Propriedades da Cannabis e uso de canabinóides no tratamento neurológico.	O mecanismo de ação e as propriedades da Cannabis são fundamentais no tratamento de doenças neurológicas por meio do controle de dor e redução das manifestações dos sintomas na progressão das enfermidades.
13. DUMBRAVEANU <i>et al.</i> , 2023	Pharmacokinetics of Orally Applied Cannabinoids and Medical Marijuana Extracts in Mouse Nervous Tissue and Plasma: Relevance for Pain Treatment.	As principais descobertas do artigo são que a administração oral de extratos de maconha medicinal pode oferecer benefícios para o tratamento de distúrbios de dor, e que o CBD pode ser um analgésico mais eficaz do que o THC devido aos seus efeitos menos psicoativos. O estudo também descobriu que a composição dos extratos pode variar dependendo das cepas e tratamentos das plantas, e que mais pesquisas são necessárias para desenvolver recomendações mais precisas para comestíveis à base de canabinóides e adaptar terapias canabinóides analgésicas às necessidades dos pacientes.
14. MATIAS <i>et al.</i> , 2022	Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática.	A maioria dos estudos foram realizados nos Estados Unidos. As principais utilizações da Cannabis no manejo da dor crônica se observam na dor neuropática de origem central e na dor oncológica refratária ao tratamento. O trabalho evidencia que para as dores crônicas refratárias ou de baixa resposta ao tratamento convencional o uso da Cannabis é uma boa opção, uma vez que, é capaz de aliviar a dor e suas manifestações associadas. Os benefícios apontados são uma melhora na

qualidade de vida do paciente e também a redução do uso de opioides. O trabalho destaca sobre a heterogeneidade da resposta e de adesão do paciente ao tratamento com Cannabis, além da disponibilidade do medicamento à base do canabidiol e do desconhecimento dos profissionais sobre sua farmacologia e tratamento.

Fonte: O Autor

4 DISCUSSÃO

A cannabis, juntamente com as substâncias derivadas desta planta, tem seu uso medicinal descrito desde 2900 A.C. pelos chineses, que a utilizavam para uma variedade de condições, incluindo desde dores articulares e musculares, até patologias mais complexas, como gota e malária. No entanto, apesar de seu uso medicinal disseminado, ainda nos tempos atuais, mais de 4 mil anos após os primeiros registros, o papel das substâncias canábicas no nosso organismo, e sua atuação nas mais diversas condições patológicas, continua em debate devido a controvérsia nos achados e na relação benefício/malefício do uso dessas substâncias (HILL *et al*, 2017).

Dentre os inúmeros compostos químicos presentes na cannabis, os que se destacam devido ao seu efeito no organismo humano são o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC), as quais são obtidas por meio da reação de descarboxilação do ácido canabidiólico (CBDA) e do ácido tetrahydrocannabinólico-A (THCA-A) respectivamente. Ambas as substâncias são geradas ao se aquecer a planta, forma mais comumente utilizada para o uso recreativo da cannabis (VEIGA; SILVA; FERNANDES, 2023). O THC, em estudos pré-clínicos, demonstrou estar relacionado a propriedades analgésicas, no entanto, acredita-se que seu uso terapêutico seja limitado devido aos seus efeitos psicoativos e potencialmente viciantes. Por outro lado, substâncias como o CBD podem também possuir propriedades analgésicas e anti-inflamatórias sem a presença de efeitos psicoativos ou da possibilidade de causar dependência (McDONAGH *et al*, 2022).

O sistema endocanabinóide (SECB) atua por meio de dois receptores acoplados a proteína G, o CB1 e o CB2, os quais são majoritariamente expressos no sistema nervoso e em praticamente todos os outros tecidos do organismo (DUMBRAVEANU *et al*, 2023). As enzimas responsáveis por sintetizar e metabolizar as substâncias canábicas endógenas conhecidas até o momento são a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase monoglicerol (MAGL). A modulação da atividade do SECB tem demonstrado potencial de tratar/contribuir com a melhora de diversas patologias, como câncer e distúrbios inflamatórios, neurodegenerativos e cardiovasculares, tornando-se cada vez mais alvo de estudos das empresas farmacêuticas. Dentre as substâncias endógenas encontradas até o momento, as principais foram o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) e a N-araquidonoil etanolamina (anamida), as quais são amplamente estudadas. A maioria de seus efeitos no corpo estão relacionados com sua ação nos CB, sendo o 2-AG um forte agonista tanto do CB1 quanto do CB2, enquanto a anamida possui um fraco efeito agonista em ambos (VEIGA; SILVA; FERNANDES, 2023).

Por outro lado, as substâncias exógenas aparentam passar por outros processos de metabolização. O THC é metabolizado primeiramente no fígado pela enzima Citocromo P450 3A, onde é convertida no metabólito ativo 11-OH-THC e no inativo THC-COOH, mas, por vezes, pode gerar também o canabinol (CBN), substância com menor efeito psicoativo e antinociceptivo. O CBD, por outro lado, parece inibir o metabolismo do THC pela inativação do Citocromo P450 3A (BRITCH *et al.*, 2017). Devido à suas estruturas químicas lipofílicas, ambas substâncias se espalham facilmente pelos tecidos do corpo, inclusive atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica (DUMBRAVEANU *et al.*, 2023). Além disso, foi observado que o CBD possui a capacidade de inibir a enzima FAAH, a qual é responsável por degradar as substâncias canabinoides endógenas, fazendo com que esse efeito seja de um imenso potencial terapêutico (VEIGA; SILVA; FERNANDES, 2023).

Por meio da ativação pré-sináptica, o CB1 age como um disjuntor de circuito sináptico para inibir neurotransmissores como GABA (ácido gama-aminobutírico) ou glutamato. O CB2, por outro lado, atua principalmente como receptor imunomodulador periférico, modulando condições inflamatórias crônicas e de dores neuropáticas. O THC é um fraco agonista parcial de ambos receptores, enquanto o CBD não se liga a nenhum receptor CB em altas concentrações no organismo. No entanto, esse apresenta atuação em outros alvos, como canais iônicos, receptores e enzimas. Estudos pré-clínicos demonstraram atividade anti-inflamatória, analgésica, antiemética, antipsicótica, anti-isquêmica, ansiolítica e anticonvulsivante (KIM; FISHMAN, 2017).

Tendo isso em vista, sabe-se que os efeitos clínicos da cannabis não se tratam da consequência da ação de um composto químico isolado e sim, de interações complexas entre diferentes canabinoides e diversos receptores em todos os tecidos do corpo (GRANGEIRO *et al.*, 2023).

BLAKE *et al.* (2017) avaliou a utilização de capsulas de óleo de THC, spray de mucosa oral contendo THC ou THC:CBD (nabiximols) para o manejo da dor crônica em pacientes com câncer. A variação na dosagem foi até de 2,7-43,2 mg/dia de THC e 0-40 mg/dia de CBD, sendo que quanto maior a dose, maior foi a redução da dor observada. Um estudo encontrou alívio significativo da dor através da combinação de 2,7-10,8 mg/dia THC e 2,5-10 mg/dia CBD, sugerindo que possa ocorrer sinergismo entre as drogas, possibilitando resultados melhores com dosagens mais baixas. Outro estudo comparou capsulas de óleo de THC de 10 e 20 mg com placebo e 60mg de codeína (opioide mais comumente utilizado na prática clínica). Foi observado uma redução significativa da dor com 20 mg de THC em comparação ao placebo. Além disso, nenhuma diferença foi notada entre o uso de 10 mg de THC quando comparado

com pacientes utilizando 60 mg de codeína, sugerindo que dosagens < 10 mg não substituam o tratamento usual com opioides.

Em relação ao uso de substâncias canabinoides para as mais diversas condições, Kim e Fishman (2017) analisaram diferentes estudos que utilizaram variadas formas de cannabis como tratamento. No caso dos canabinoides sintéticos, as principais discussões abordam sobre a náusea associada a quimioterapia e estimulação do apetite para pacientes com HIV/AIDS. No entanto, foi observado em alguns estudos um efeito positivo para esses sintéticos em pessoas com esclerose múltipla, dor causada por espasmos, e portadores de fibromialgia, e um efeito negativo ocorreu em um estudo com pacientes sofrendo de dor pós-operatória, os quais relataram aumento da dor com o uso do medicamento. Quanto à cannabis fumada ou vaporizada, os estudos focam em dor neuropática crônica e neuropatia pelo HIV, sendo relatado uma diminuição dos níveis de dor e de hiperalgesia. Neste estudo, foi observado ainda benefício dos extratos de cannabis (óleo de THC e/ou CBD) em diferentes patologias, como redução da dor por espasmos, dor neurogênica, dor crônica intratável e uma leve redução na dor pós-operatória.

Segundo a revisão sistemática realizada por Matias *et al.* (2022), pacientes portadores de dor neuropática crônica foram os que mais se beneficiaram do uso de canabinoides. Acredita-se que o mecanismo pelo qual essa supressão da dor acontece seja pela redução da expressão de receptores NMDA no corno dorsal da medula espinal, provocado pela liberação específica de glutamato no hipocampo promovido pelo canabidiol.

Quanto aos efeitos adversos, observa-se uma característica dose dependente relacionado com tempo de uso e fatores individuais. Aproximadamente 1 a cada 4 pacientes realizando tratamento com canabinoides irá apresentar reações adversas. No entanto, reações que levam a descontinuação do estudo, alterações cognitivas, acidentes ou dependência/abstinência são raras (ZERAATKAR *et al.*, 2022). Dentre os principais efeitos colaterais observados estão a tontura, sonolência, sedação, náusea e confusão mental leve, sendo que essas reações se tornam mais prevalentes com o aumento da dose (BLAKE *et al.*, 2017). De acordo com Kim e Fishman (2017), as reações adversas do uso agudo podem incluir ainda deficiência na memória, na coordenação motora e julgamento alterado e, em doses altas, podendo causar paranoia e psicose. Além disso, foi observado aumento da frequência cardíaca, arritmia e hipotensão ortostática em pacientes com condições cardiovasculares.

Zeraatkar *et al.* (2022) observou um estudo em que os resultados sugerem que o uso da cannabis em forma de planta pode aumentar moderadamente o risco do indivíduo desenvolver

transtornos psiquiátricos, mania, alucinações, depressão, paranoia e ansiedade e, por outro lado, reduziu o risco de suicídios e desilusão.

Woo *et al.* (2020) traz uma interessante análise de estudos com a população jovem/infantil e o uso de cannabis medicinal. No entanto, concluiu que existem evidências insuficientes que suportem o uso do medicamento para tratar a dor em crianças e jovens, relatando que apenas dois estudos examinaram os efeitos nessa população e ambos foram de qualidade precária. O potencial risco do uso de canabinoides em população mais jovem é significativo na literatura quando comparado com os benefícios encontrados.

Outras populações que devem ser consideradas quando se pensa em iniciar o tratamento com produtos canabinoides, são pessoas dependentes de álcool ou nicotina, pois evidências apontam que o uso combinado dessas substâncias apresenta um fator de risco para problemas do uso de cannabis. Pacientes com transtorno depressivo maior apresentam também possibilidade aumentada de desenvolver dependência (ROMERO-SANDOVAL *et al.*, 2018).

Em um estudo realizado por Moore e Weerts (2021), em ratos da espécie Sprague Dawley, foram observados achados interessantes em relação a variação de acordo com o sexo. As evidências suportam a ideia de que os ratos fêmea desenvolvem tolerância ao THC mais rapidamente do que os ratos machos, enquanto nenhuma diferença entre os sexos foi observada em relação ao uso do CBD. O estudo sugere que mais pesquisas são necessárias para entender essas diferenças e os parâmetros de dosagem envolvidos.

Foi observada uma diminuição da necessidade da prescrição de opioides em locais que iniciaram o uso da cannabis medicinal, diminuindo significativamente as taxas de overdose pelo uso de medicações opiáceas (HILL *et al.*, 2017). Outras fontes sugeriram ainda que a combinação no uso de ambos os medicamentos pode causar sinergismo do efeito analgésico, possibilitando a terapia combinada como uma alternativa terapêutica para a utilização de opioides em menor dose e, conseqüentemente, com menos efeitos colaterais. No entanto, deve-se tomar cuidado pois essa combinação possui o potencial de causar diminuição do estado de alerta e outros efeitos cognitivos (KIM; FISHMAN, 2017).

Ao contrário dos opioides, há uma minoria de receptores canabinoides (CB) nas áreas do tronco cerebral responsáveis pelo controle da respiração, o que explica a baixa toxicidade das substâncias derivadas da cannabis quando em comparação aos compostos opioides (AVIRAM; SAMUELLY-LEICHTAG, 2017).

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista as conclusões dos diversos artigos analisados nesta revisão, percebe-se que a literatura internacional ainda está longe de chegar a um consenso em relação ao uso medicinal da cannabis, tanto em relação aos seus verdadeiros benefícios quanto às dosagens que deveriam ser utilizadas. No entanto, fica evidente que grande parte da população portadora de condições que levam a dores crônicas poderia se beneficiar do uso de produtos canabinoides, seja como monoterapia, seja pelo uso em conjunto com doses menores de opioides. Dessa forma, fica claro que mais pesquisas são necessárias, com a participação de grandes órgãos de saúde para determinar de forma correta a utilização desse medicamento para toda população e em quais condições patológicas deve-se utilizar.

REFERÊNCIAS

- BLAKE, A. *et al.* A selective review of medical cannabis in cancer pain management. **Annals of Palliative Medicine**, v. 6, n. S2, p. S215–S222, dez. 2017.
- LUZ-VEIGA, M.; AZEVEDO-SILVA, J.; FERNANDES, J. C. Beyond Pain Relief: A Review on Cannabidiol Potential in Medical Therapies. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 155, 20 jan. 2023.
- BRITCH, S. C. *et al.* Cannabidiol- Δ 9 -tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 175, p. 187–197, jun. 2017.
- HILL, K. P. *et al.* Cannabis and Pain: A Clinical Review. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 96–104, jan. 2017.
- MCDONAGH, M. *et al.* Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 175, n. 8, p. 1-18, ago. 2022.
- ROMERO-SANDOVAL, E. A. *et al.* Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 6, p. 651–662, 16 maio 2018.
- KIM, P. S.; FISHMAN, M. A. Cannabis for Pain and Headaches: Primer. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 4, 9 mar. 2017.
- VILHENA, Danilo Vilela et al. Cannabis sativa: uma visão holística de seus efeitos medicinais. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 4, p. 14236-14250, jul./aug., 2022.
- MOORE, C. F.; WEERTS, E. M. Cannabinoid tetrad effects of oral Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in male and female rats: sex, dose-effects and time course evaluations. **Psychopharmacology**, 15 out. 2021.
- WOO, J. J. *et al.* Children and Youth Who Use Cannabis for Pain Relief: Benefits, Risks, and Perceptions. **Adolescent Health, Medicine and Therapeutics**, v. Volume 11, p. 53–61, maio 2020.
- ZERAATKAR, D. *et al.* Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. **BMJ Open**, v. 12, n. 8, p. e054282, ago. 2022.
- GRANGEIRO, Deyvd Anntony Lima *et al.* Propriedades da Cannabis e uso de canabinóides no tratamento neurológico. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 2, p. 5927-5938, mar./apr., 2023.
- AVIRAM, J. **Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials**. september 2017, v. 6, n. 20;6, p. E755–E796, 11 set. 2017.

DUMBRAVEANU, C. *et al.* Pharmacokinetics of Orally Applied Cannabinoids and Medical Marijuana Extracts in Mouse Nervous Tissue and Plasma: Relevance for Pain Treatment. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, p. 853, 6 mar. 2023.

SOUZA, J. *et al.* Uso de Cannabis medicinal para o tratamento de dores crônicas: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, e25411326586, mar. 2022.

MADRAS, Bertha K. Update of cannabis and its medical use. **Geneva: World Health Organization**, 2015.

Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues Clin. Neurosci.** 2017;19(3):310-7

MOTA, Daniel Marques *et al.* Uso terapêutico de produtos à base de canabidiol no Brasil: estudo descritivo, 2014–2017. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 7, n. 4, p. 26-33, 2019.

Danish Health and Medicines Authority - ECDC. **Medicinal use of cannabis**. 2a ed. Oslo: Danish Health and Medicines Authority; 2015.

BONN-MILLER MO, *et al.* O impacto a curto prazo de 3 preparações de cannabis fumadas versus placebo nos sintomas de TEPT: um ensaio clínico cruzado randomizado. **PLoS One**, 2021; 16(3): e0246990

PISANTI S, BIFULCO M. Medical Cannabis: Uma história plurimilenar de uma sempre-viva. **Journal Cellular Physiology**, 2019; 234(6): 8342–8351

DAR S. Tratando a dor relacionada à síndrome de Ehlers-Danlos com cannabis medicinal. **BMJ Case Reports CP**, 2021; 14(7): e2425