

ARTIGO DE REVISÃO

**CANNABIS SATIVA COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DE
DOR NEUROPÁTICA**

CANNABIS SATIVA AS AN ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Ana Júlia Xavier Valle Cruz^{1*}; Carolina Couto Alvarenga²; Lígia do Paço Ferreira³; Marina Pedrosa Nogueira⁴; Naiara Vitória Lima de Souza⁵; Danielle Nogueira de Assis⁶

1. Graduanda de Biomedicina do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Belo Horizonte, MG. anajulixvc@hotmail.com

2. Graduanda de Biomedicina do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Belo Horizonte, MG. carol.couto.alva@gmail.com

3. Graduanda de Biomedicina do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Belo Horizonte, MG. ligiapferreira1@gmail.com

4. Graduanda de Biomedicina do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Belo Horizonte, MG. marinapedrosa00@gmail.com

5. Graduanda de Biomedicina do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Belo Horizonte, MG. naiaralima.nl12@gmail.com

6. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte- UnIBH, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, MG.
danielle.assis@prof.unibh.br

RESUMO: A Cannabis sativa tem sido usada por diferentes povos e culturas, em distintas funções por milhares de anos. Canabinóides e medicamentos à base de Cannabis têm se mostrado promissores e necessários de forma terapêutica. Dessa forma, o sistema endocanabinóide qualifica-se cada vez mais na modulação da dor, desempenhando um importante papel nos novos tratamentos via fitocanabinóides. Este artigo de revisão visa compreender e disseminar mais informações sobre a Cannabis sativa como potencial tratamento para dor neuropática. O sistema endocanabinóide funciona como receptor de canabidiol, um dos muitos fitoquímicos encontrados na Cannabis sativa. Para tanto, foram incluídos 46 estudos entre 2.619 artigos identificados. Foram utilizados artigos publicados na última década, na íntegra, com acesso livre e escritos na língua portuguesa e inglesa. Critérios de exclusão como artigos duplicados e resumos que não corroboram com o objetivo do estudo também foram aplicados. Através da análise da pesquisa relatada constatou-se que, apesar das limitações impostas na metodologia e a falta de pesquisas longitudinais avaliando a eficácia, a maioria dos estudos indicou uma redução da dor relatada e dos sintomas colaterais.

PALAVRAS-CHAVE: “Dor Neuropática”, “Cannabis sativa”, “Dor Crônica”, “Sistema Endocanabinóide”, “Cannabis”.

ABSTRACT: *Cannabis sativa has been used by different peoples and cultures in different roles for thousands of years. Cannabinoids and Cannabis-based medicines have shown themselves to be promising and therapeutically necessary. In this way, the endocannabinoid system is increasingly qualified in pain modulation, playing an important role in new treatments via phytocannabinoids. This review article aims to understand and disseminate more information about cannabis sativa as a potential treatment for neuropathic pain. Based on the hypothesis that the endocannabinoid system functions as a receptor for cannabidiol, one of the many phytochemicals found in Cannabis sativa. To this end, 46 studies were included among 2,619 articles identified. Articles published in the last decade, in full, with free access and written in Portuguese and English, were used. Exclusion criteria such as duplicate articles and abstracts that do not support the objective of the study were also applied. Through the analysis of the reported research, it was found that, despite the limitations imposed on the methodology and the lack of longitudinal research evaluating effectiveness, the majority of studies indicated a reduction in reported pain and side symptoms.*

KEYWORDS: “Neuropathic Pain”, “Cannabis sativa”, “Chronic Pain”, “Endocannabinoid System”, “Cannabis”.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2020), a dor é definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. A IASP juntamente com a Diretoria da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED, 2020), afirmam que a dor pode ser subdividida em categorias de acordo com a sua origem, duração e mecanismo fisiopatológico.

Ainda de acordo com a SBED, a dor tem como principal meio de tratamento medicamentoso os opióides, como a codeína, tramadol, morfina e outros. Apesar de sua eficácia, tais medicamentos vêm sendo estudados devido ao seu grande potencial de abuso e a diversos relatos de efeitos adversos (ASAM, 2016). Além disso, o tratamento com medicamentos não-opioides conta com anti-inflamatórios não esteroidais, como o paracetamol e dipirona. O tratamento da dor também pode ter medicamentos adjuvantes, como relaxantes musculares, anticonvulsivantes e até mesmo antidepressivos (SBED, 2020).

Uma outra alternativa para a substituição aos opiáceos para o tratamento da dor vem sendo

estudada através do surgimento de evidências que sugerem que a Cannabis pode ser um agente analgésico eficaz (ASAM, 2016).

A Cannabis é uma planta floral utilizada para a produção de medicamentos, alimentação, confecção de tecidos, tratamento de condições físicas e mentais (GROSSO, 2020). Uma das variações da Cannabis, a *Cannabis sativa* (CS), e os derivados fitocanabinoides e canabinóides vêm sendo recomendados para uso clínico há muito tempo.

Estudos retratam a utilização de *Cannabis sativa* para alimentação e tratamento de patologias desde a primeira Farmacopeia (1794), tendo sido batizada por Carlos Lineu em 1753. Dentre os efeitos adversos, pode-se encontrar sonolência, pensamentos anormais e alucinações, decorrentes do componente Δ -tetrahydrocannabinol. Entretanto, datadas no século XIX, pesquisas demonstraram seu potencial analgésico, antiespasmódico e anti-inflamatório. Segundo Antônio Zuairi (2006), nas primeiras décadas do século XX, a utilização de espécies do gênero *Cannabis* diminuiu consideravelmente pela dificuldade de obtenção de resultados coerentes de amostras diferentes, já que há dificuldade em encontrar uma padronização no cultivo das plantas, o

que leva a concentrações diferentes de substâncias no produto final. Contudo, Zuardi descreve que a identificação das estruturas químicas dos componentes da planta alimentaram o interesse na pesquisa, o que foi potencializado quando, na década de 90, houve a descrição oficial dos receptores de canabinóides e a identificação de um Sistema Endocanabinóide Endógeno no cérebro.

Existem estudos brasileiros, canadenses e nova-iorquinos que apontam diminuição na intensidade média das dores relatadas pelos pacientes desde o início do tratamento com os produtos da *Cannabis*, além de pesquisas europeias que indicam melhoria na qualidade de vida. Dessa forma, foi autorizado o uso dos medicamentos feitos à base da planta desde 2015 no Brasil pela ANVISA. Vale ressaltar que medicamentos derivados da *Cannabis* já são aplicados em cerca de 50 países. (IASP, 2015)

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi pesquisar e analisar o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de dor neuropática, por meio de revisão de literatura, comparando os tratamentos convencionais e identificando os efeitos colaterais apresentados. A intenção principal deste trabalho é contribuir para a disseminação de informações acerca do papel da *Cannabis sativa* no alívio da dor neuropática. Em conjunto, objetiva também contribuir para o entendimento clínico, tanto para os profissionais da saúde quanto para os pacientes.

2. METODOLOGIA

A finalidade deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca do uso da *Cannabis* como alternativa de tratamento de dor neuropática, salientando as indicações e contra indicações, vantagens e desvantagens e comparações com os tratamentos convencionais.

Trata-se de uma pesquisa descritiva e qualitativa, realizada nas bases de dados SciELO, Pubmed, Google Acadêmico, selecionando-se artigos relevantes como estudos de caso, casos clínicos e dissertações sobre o tema disponibilizados de forma eletrônica e física, em português e inglês.

Os descritores utilizados para busca foram: “Dor Neuropática”, “*Cannabis Sativa*”, “Dor Crônica”, “Sistema Endocanabinóide”, “*Cannabis*”, com o operador booleano “e” nas seguintes combinações: “Dor neuropática e *Cannabis sativa*”, “Dor crônica e *Cannabis*”, “Sistema Endocanabinóide e Dor neuropática”.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023, artigos em língua inglesa e/ou língua portuguesa, obtenção na íntegra e de acesso livre. E como critérios de exclusão artigos de revisão ou opinião, artigos duplicados, ou seja, idênticos em bases de dados diferentes, publicações fora do período de inclusão e artigos cujo títulos e resumos não corroboram com o objetivo do estudo.

Após a localização dos artigos, realizou-se a seleção destes de acordo com a questão norteadora e os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Todos os estudos identificados por meio da estratégia de busca foram inicialmente avaliados por meio da análise dos títulos e resumos. Nos casos em que os títulos e os resumos não se mostraram suficientes para definir a seleção inicial, procedeu-se à leitura da publicação na íntegra.

3. RESULTADOS

Essa revisão teve como objetivo principal analisar estudos que tratavam da utilização dos fitoterápicos da *Cannabis sativa* para o tratamento de dor neuropática. No total, foram encontrados 2.619 itens na busca com os descritores de dor neuropática, *Cannabis sativa*, dor crônica, sistema endocanabinóide e *Cannabis*. Após a aplicação de

critérios de inclusão (artigos de obtenção na íntegra e de acesso livre, em língua inglesa e/ou portuguesa e publicados entre os anos de 2013 e 2023) e exclusão (artigos de revisão ou opinião, artigos duplicados em diferentes bases de dados, publicações fora do período de inclusão e artigos cujos títulos e resumos não corroboram para o objetivo do estudo), foram selecionados 46 estudos para a revisão, comparação de dados e bases teóricas. Destes, 21 itens apresentaram resultados que respondiam à proposta inicial da pesquisa, os outros 25 artigos foram utilizados como definição de termos específicos e contextualização geral.

persistentes que desafiam a qualidade de vida dos indivíduos afetados pelas dores crônicas.

4.1 Dor

A palavra dor é derivada do latim *dolore* e, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2020), a dor é definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial.

Em 2020, a Diretoria da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED, 2020), através de uma revisão complementar, acrescentou 6 notas explicativas para o conceito de dor, sendo elas:

“1. A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais. 2. Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser determinada exclusivamente pela atividade dos neurônios sensitivos. 3. Através das suas experiências de vida, as pessoas aprendem o conceito de dor. 4. O relato de uma pessoa sobre uma experiência de dor deve ser respeitado. 5. Embora a dor geralmente cumpra um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico. 6. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicação não invalida a possibilidade de um ser humano ou animal sentir dor.”

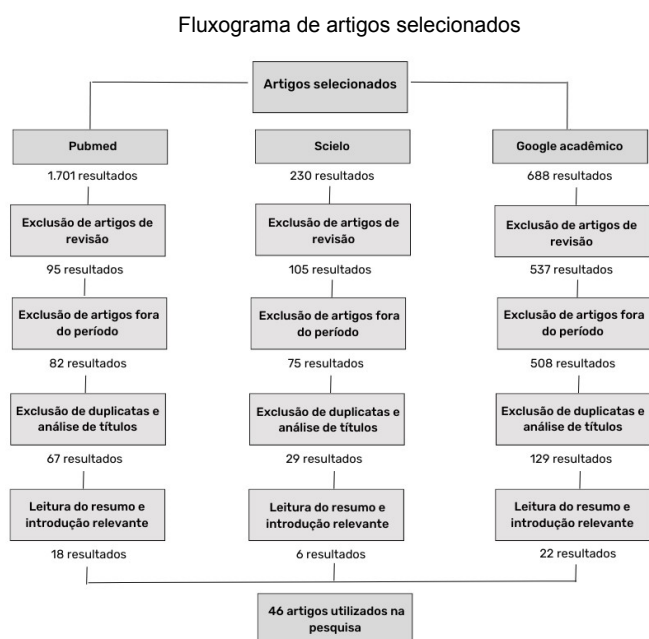


Figura 1: Fluxograma descritor do uso de artigos na pesquisa

4. DESENVOLVIMENTO

Diante de uma experiência extremamente complexa e subjetiva, a dor crônica levanta debates e considerações para um tratamento eficaz. Faz-se necessário, portanto, a busca por abordagens inovadoras no manejo da dor crônica. Diante disso, a *Cannabis sativa* surge como uma promissora protagonista, suscitando debates e investigações sobre seu potencial terapêutico, aliviando sintomas

4.1.1 CLASSIFICAÇÃO DA DOR

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP, 2015) e a Diretoria da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED, 2020), afirmam que a dor pode ser subdividida em categorias consoante a sua origem, duração e seu mecanismo fisiopatológico.

Conforme a sua duração, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica. A dor aguda é aquela com curta duração e normalmente relacionada a lesões em tecidos ou órgãos, devido à infecção, traumatismo ou inflamação e após seu diagnóstico e tratamento

corretos, desaparece rapidamente. Por outro lado, a dor crônica é conceituada como aquela que apresenta duração superior a 3 meses, persistindo para além do período de recuperação e podendo ou não ser associada a uma lesão, questão psicológica ou doenças anteriores pré-existentes. A dor crônica pode ainda estar relacionada a uma dor aguda tratada de maneira incorreta, deixando de ser considerada como um sintoma, e se tornando uma patologia (ELMAN, Igor *et al.* 2016).

Em relação ao mecanismo fisiopatológico, a dor crônica pode ser classificada em dor neuropática e a nociplástica. A neuropática corresponde àquela causada por uma doença ou lesão direta ao sistema nervoso sensorial somático, com duração superior a 3 meses ou persistência da dor após 1 mês do prazo considerado normal para sua cura (ELLISON, 2017). Enquanto isso, a nociplástica é a dor crônica cuja fonte da dor não consegue ser diagnosticada, pela ausência de dano, porém há neurotransmissão dos estímulos dolorosos (SBED, 2019).

O foco deste presente estudo está relacionado ao tratamento da dor neuropática através do uso da *Cannabis sativa*.

4.1.2 DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática é causada por uma alteração dos interneurônios inibitórios e sistemas de controle descendentes, responsáveis pelo desequilíbrio entre inibição descendente e excitação vistos ao nível dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Seu diagnóstico pode ser realizado baseado no tipo de dor e sintomas, sinais clínicos, objetivos de disfunção nervosa ou testes laboratoriais que demonstram as alterações e por meio de uma resposta positiva a um tratamento com fármacos eficazes para tratamento de dor neuropática. (SABO, Helena *et al.*, 2023)

A dor neuropática pode ser classificada de acordo com seu local de origem, sendo periférica (causada por lesões nervosas periféricas, como a neuropatia

diabética) ou central (causada por lesão ou disfunção da medula espinhal, ou cerebral como a nevralgia pós-herpética, a síndrome do membro fantasma, trauma cerebral, etc.). (ELLISON, 2017)

Estudos apontam que alterações nos canais iônicos, como cálcio e sódio, podem levar ao surgimento da dor neuropática. Lesões acometidas nos nervos podem causar incontáveis alterações nos canais de sódio dependentes de voltagem (NaV), estando envolvidos na alteração de excitabilidade dos neurônios que acompanham as neuropatias. Os principais canais de sódio são conhecidos como NaV 1.3, NaV 1.7, NaV 1.8 e NaV 1.9 e podem ser encontrados nos gânglios da raiz dorsal. É importante salientar que as mutações nos canais NaV 1.7 são responsáveis pelo aumento da ação desses canais e causam o aparecimento de síndromes dolorosas. Já em axônios lesados, é possível notar um aumento da expressão do canal Nav 1.3 (FALK, Sarah *et al.*, 2014). Em contrapartida, os canais de cálcio são proteínas transmembranares que permitem a passagem seletiva de íons cálcio através da membrana celular. Esses canais desempenham um papel crucial em uma variedade de processos fisiológicos em células eucarióticas, incluindo a sinalização celular, a liberação de neurotransmissores, a contração muscular, a regulação do ritmo cardíaco, entre outros (MALDONADO *et al.*, 2020)

4.2 CANNABIS SATIVA.

Segundo Káthia Honório e outros (2006), a *Cannabis sativa* é um arbusto da família *Moraceae*, é considerada dióica por conter espécies masculinas e femininas e cresce de forma livre principalmente em regiões tropicais e temperadas. Pode ser conhecida como “cânhamo da Índia”, marijuana, hashish (haxixe), ganja, maconha e entre muitos outros termos.

A *Cannabis sativa* é uma das três espécies primárias da planta, juntamente com a *C. indica* e *C. ruderalis*. É

uma planta floral cultivada por diversos motivos que vão desde sua capacidade medicinal ao uso recreativo. É importante ressaltar que a *Cannabis sativa* pode ter uma grande variação de efeitos em diferentes indivíduos (GONÇALVES, *et al.*, 2014), por isso as pesquisas acerca de seus benefícios e potenciais riscos são relevantes e extensas.

4.2.1 HISTÓRICO

A *Cannabis* é uma planta milenar utilizada por diversos povos como gregos, indianos, romanos, africanos, chineses e árabes, que consumiam essa planta das mais variadas formas, como alimento, medicina, combustível, fibras ou fumo. Até meados do século XIX, o cânhamo produzia artigos têxteis, a maioria dos papéis e combustíveis. Segundo Adriana Grosso (2020) em seus estudos sobre *Cannabis*, a primeira referência terapêutica para Cannabis foi descrita na farmacopéia do Imperador chinês Shen-Nung, no ano de 2700 a.C. para o tratamento da malária, de dores reumáticas, ciclos menstruais irregulares e dolorosos.

4.2.2 COMPONENTES DA CANNABIS

Os canabinóides são compostos químicos naturais encontrados na *Cannabis*, seus principais componentes são o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC). (LOTSCH, J *et al.*, 2018).

O CBD (Canabidiol) é uma substância da *Cannabis* que não possui efeitos psicoativos típicos. Observa-se na figura 2 os potenciais benefícios do uso de Canabidiol, como sua grande atuação na redução da frequência de crises epiléticas, nos sintomas de cânceres, no controle da ansiedade, nos sintomas da depressão, na diminuição da frequência cardíaca e nos sintomas emocionais do autismo. Estudos mostram sua atuação em doenças neurodegenerativas, desempenhando função neuroprotetora. (SILVA, Adriana *et al.*, 2018)

Potenciais benefícios do Canabidiol

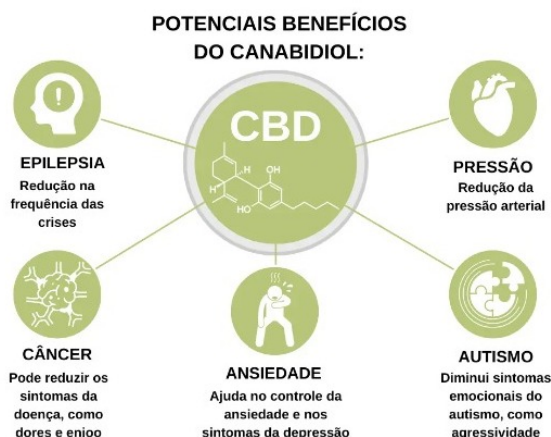


Figura 2: Diagrama demonstrando os potenciais benefícios do CBD. (Cultlight, 2023)

O THC é o principal componente para os efeitos analgésicos observados na *Cannabis*. Seus efeitos incluem analgesia, relaxamento muscular, efeitos antieméticos e psicotrópicos (SANDOVAL, E. *et al.* 2018), como é possível observar na figura 3. Neste caso, os efeitos estão relacionados ao longo tempo de exposição aos canabinóides e encontram-se envolvidos com os efeitos psicotrópicos. Esses sintomas podem incluir agitação, irritabilidade, insônia, náuseas, entre outros. Contudo, pesquisas mostram que sua utilização não causa dependência física ou abstinência, mesmo que seu uso prolongado possa causar dependência psicológica (SILVA, Adriana *et al.*, 2018).

Potenciais benefícios do Tetrahydrocannabinol



Figura 3: Diagrama demonstrando os potenciais benefícios do THC. (Cultlight, 2023)

O THC age nos receptores CB₁ e CB₂ dentro do sistema endocanabinóide por meio da modulação dos receptores acoplados à proteína G (GPCR), (Lu Y. *et al.*, 2017)

4.2.3 RECEPTORES ENDOCANABINÓIDES

Foram identificados entre as décadas de 80 e 90 os dois receptores endocanabinóides (CB₁ e CB₂). Sua distribuição tecidual é o que difere e explica seus principais efeitos. Os receptores CB₁ se localizam em abundância no Sistema Nervoso Central (SNC), como nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, córtex, medula espinhal e nervos periféricos, explicando os efeitos psicotrópicos das substâncias endocanabinóides. Já os receptores CB₂ são encontrados nas células do sistema imune, como baço, amígdalas e/ou leucócitos, o que justifica os efeitos sobre dor e inflamação que essas substâncias podem ter. (LUCAS, Philipe *et al.*, 2017)

Além disso, existem dois compostos agonistas de tais receptores: Anandamida e 2-araquidonoil glicerol, sendo este segundo o que está em maior número de vias metabólicas. A anandamida tem função ansiolítica e antidepressiva, bem como o 2-araquidonoil, que tem função na regulação da resposta do medo e da ansiedade (MORENA *et al.*, 2018)

4.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

A utilização da *Cannabis* de forma terapêutica é conhecida há séculos, porém, a descoberta de informações acerca do seu mecanismo de atuação é recente, juntamente com a evidenciação do sistema endocanabinóide na década de 90 (LESSA, *et al.*, 2016).

O sistema Endocanabinóide é o sistema responsável pelo equilíbrio entre o sistema nervoso simpático (que ativa) e o sistema parassimpático (que relaxa), regulando as funções do corpo a nível celular. É composto de receptores por todo o corpo (CB₁ e CB₂), que são ativados tanto pelos endocanabinóides

produzidos naturalmente, como pelos canabinóides vegetais. Receptores são fechaduras para chaves químicas produzidas pelo nosso corpo ou ingeridas. (REZENDE, B. *et al.*, 2023)

Doenças comuns como fibromialgia e dores crônicas estão relacionadas com uma deficiência desse sistema. Isso se deve ao fato de que algumas pessoas não produzem endocanabinóides suficientes para manter a homeostasia interna, condição essa conhecida como Síndrome da Deficiência Endocanabinóide. Para suprir essa falta podem ser utilizados canabinóides vegetais (MATIAS, G. *et al.*, 2022)

O que são os endocanabinóides? A palavra *endo* significa dentro, indicando que o nosso corpo produz canabinóides naturalmente, e que são lipídios especiais que interagem com o sistema nervoso central para promover a homeostase (equilíbrio entre os distintos sistemas do corpo). Os endocanabinóides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. (FINN, D. P. *et al.*, 2022)

A *Cannabis* não é a única planta que produz canabinóides. Existem outras plantas como a equinácia, linho, salvia e outras que produzem cannamiméticos, que simulam o comportamento dos endocanabinóides. Um exemplo de um fitocanabinóide é o CBD ou canabidiol. Alguns estudos clínicos comprovam que o CBD funciona como ansiolítico, anticonvulsivante, vasodilatador, analgésico e anti-inflamatório. Consumir CBD é uma das maneiras mais efetivas para manter o sistema endocanabinóide funcionando em seu estado ótimo. (ZIEGLGÄNSBERGER, W. *et al.*, 2022)

4.3.1 ATUAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA DOR

O sistema endocanabinóide age no sentido contrário à informação. Ao receber o estímulo doloroso, o neurônio pós-sináptico libera substâncias endocanabinóides que se ligam aos neurônios pré-sinápticos, bloqueando canais de cálcio e abrindo

canais de potássio, promovendo a saída de cargas positivas e hiperpolarizando o neurônio que para de liberar neurotransmissores, como dopamina e glutamato, GABA e serotonina em neurônios pré-sinápticos (MOTTA *et al*, 2023).

A entrada de cálcio através dos canais é um evento altamente regulado e é crítica para muitas funções celulares. A abertura dos canais de cálcio ocorre a partir de um estímulo nociceptivo (despolarização da membrana), que faz com que ocorra a entrada de cálcio do meio extracelular para o meio intracelular, gerando dor a partir desse influxo em neurônios, sejam eles periféricos ou centrais. Porém, em casos de dor neuropática, há uma lesão nesse sistema, o que faz com que os canais permaneçam abertos, mantendo a neurotransmissão dos impulsos nervosos de dor mesmo quando não há captação de um estímulo a partir de um nociceptor. Por esse motivo, substâncias capazes de inibir a ação de canais de cálcio, como canabinóides, são de extrema importância para o tratamento de dor neuropática (COLLOCA *et al*, 2017).

A síntese de endocanabinóides ocorre em resposta à despolarização e ao aumento dos níveis de cálcio intracelulares, inclusive quando o estímulo é nocivo. Essas substâncias induzem a expressão de CB₁ ao chegar ao neurônio. O receptor CB₁ inibe os canais de cálcio na membrana pré-sináptica de neurônios excitatórios e inibitórios, inibindo, assim, a entrada de cálcio na célula e impedindo a neurotransmissão (ARAÚJO *et al*, 2023). Contudo, a liberação de neurotransmissores GABA e glutamato é influenciada pela inibição dos canais de cálcio encontrados nos neurônios, sendo esses inibitórios e excitatórios. Portanto, devido a esse desbloqueio neurotransmissor, o processo de sinapse neuronal acaba sendo prejudicado. (NOGUEIRA *et al*, 2023)

Enquanto isso, o CB₂, quando ativado por substâncias endo ou exo canabinóides, inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a resposta

inflamatória associada a lesão ou dano tecidual. Além disso, estudos indicam o papel dos receptores CB₂ na integração da dor nas vias aferentes, periféricamente afetando as vias noradrenérgicas que influenciam a dor (URITS *et al*, 2020).

4.3.2 COMPARAÇÃO COM MÉTODOS TRADICIONAIS

A dor hoje tem como principal meio de tratamento os opióides, que apesar de sua eficácia, vem sendo estudado devido ao seu grande potencial de abuso e a diversos relatos de efeitos adversos (ASAM, 2016). Com o surgimento de evidências que sugerem que os fitoterápicos da *Cannabis sativa* podem ser agentes analgésicos eficazes, essas substâncias vêm sendo estudadas como uma possível alternativa de substituição aos opiáceos para várias condições de dor. É importante salientar que atualmente a cannabis medicinal é utilizada principalmente como analgésico (URITS *et al*, 2020).

Em 2017 foi realizado um estudo que evidenciou que pacientes com dor crônica utilizando os fitoterápicos da *Cannabis* reduziram sua ingestão diária de opióides em 47% e 40% dos pacientes suspenderam totalmente o uso de opióides para o tratamento da dor. Ao final deste estudo foi observado que os pacientes que utilizavam a *Cannabis sativa*, consumiram menos opiáceos e 34% interromperam todo o uso programado de prescrição no término do período de estudo de 24 meses, indicando que a *Cannabis* substituiu o uso de opióides nestes estudos (VIGIL, Jacob, *et al*. 2017).

Uma pesquisa realizada em 2016 em Washington, revelou que 61% dos usuários de produtos a base de *Cannabis sativa* a utilizavam para o tratamento da dor (SEXTON, Michelle *et al*. 2016). Outras duas pesquisas, ambas realizadas em 2017, constataram que aproximadamente 30% dos usuários de *Cannabis* autorizados por médicos no Canadá, a utilizavam como substituto direto dos opióides. (CORROON, James M. *et al.*, 2017) (LUCAS, Philipe *et al.*, 2017)

Estas pesquisas também revelaram que os pacientes não só substituíram os opiáceos por *Cannabis*, como também foi constatado que a *Cannabis* possui maior eficácia do que os opiáceos no alívio da dor. Além disso, foram observados relatos de diminuição dos efeitos secundários e melhoria da qualidade de vida entre os consumidores da substância (BOEHNKE, Kevin, *et al.*, 2016).

5. Discussão

O propósito principal desta revisão é identificar se o tratamento da dor neuropática por meio do uso de *Cannabis sativa* é um caminho possível. Através dos artigos analisados conclui-se que há discrepância entre os resultados, além da clara privação de disponibilidade da *Cannabis*.

Existe também a variabilidade de aceitação do paciente quanto a terapêutica e a disponibilidade de profissional apto a aplicar o tratamento. Porém, conforme os artigos utilizados para a pesquisa, fica evidente que em situações de baixa resposta ao tratamento convencional, o uso da *Cannabis* apresenta bons resultados, sendo capaz de aliviar a dor e sintomas associados.

Destaca-se a necessidade de aprofundamento dos resultados obtidos, tendo em vista que muitos estudos existentes não demonstram eficácia a longo prazo, fazendo-se indispensável pesquisas com maior abordagem da utilização dos endocanabinóides.

Ademais, conclui-se que para o manejo da dor, o uso de *Cannabis* é uma terapêutica promissora que atrai cada vez mais o interesse para si, evidenciando o quão necessário é o avanço em novas alternativas de tratamento presentemente.

6. Conclusão

A *Cannabis* está presente no cotidiano social há pelo menos 4 séculos e sua relevância para a medicina vem aumentando com o passar do tempo. Os resultados obtidos a partir de estudos até o momento

sugerem propriedades analgésicas notáveis, devido à presença de compostos como o THC e o CBD (LOTSCH, J *et al.*, 2018).

Há uma urgente necessidade em considerar os potenciais riscos e efeitos colaterais associados ao uso da substância, bem como variações na resposta individual (URITS *et al.*, 2020). Essas informações serão importantes para maiores esclarecimentos sobre a segurança, eficácia e compreensão dos mecanismos de ação da *Cannabis sativa* no alívio da dor crônica em futuros estudos (DELGADO, 2016).

Portanto, ainda que os resultados se mostrem promissores em sua grande maioria, faz-se necessário ampliação dos estudos clínicos de forma mais aprofundada e abrangente. A partir da realização de novas pesquisas e dados que atualizem os conhecimentos sobre *Cannabis*, será estabelecida melhor confiabilidade da substância para o tratamento da dor crônica e de outras enfermidades específicas (FOLLADOR, Nayla *et al.*, 2021).

7. REFERÊNCIAS

American Society of Addiction Medicine. Opioid addiction, 2016 Facts and Figures. 10–12, 2016. Disponível em: <https://www.asam.org/docs/default-source/advocacy/opioid-addiction-disease-facts-figures.pdf> Acesso em: 22 nov. 2023.

ARAÚJO, Mauro *et al.* Mecanismo de ação dos canabinóides: visão geral, 2023 [S. l.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/DkrHzwvf9ngstvdd89KMHjk/?lang=pt#>. Acesso em: 29 nov. 2023.

BOEHNKE, Kevin, *et al.* Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. **Journal of Pain**, v. 17, n. 6, 17 jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001005/>. Acesso

em: 8 dez. 2023.

COHEN, Steven *et al.* Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. **BMJ Journals** (Clinical research ed.), Fev. 2014, n. 348. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500412/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

COLLOCA, Luana *et al.* Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers**, 2017, n. 16, v. 3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205574/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

CORROON, James M. *et al.* Cannabis as a substitute for prescription drugs- a cross-sectional study. *Journal of Pain Research*, v. 10, p. 989-998, mai. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496355/>. Acesso em: 27 nov. 2023.

CROFFORD, Leslie J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain, 2015. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 126, 167-183, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530716/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

CULTLIGHT, Cultivo Indoor de Cannabis: Guia Completo para Cultivar Maconha. [S. l.], 30 ago. 2023. Disponível em: <https://cultlight.com.br/blog/cultivar-cannabis-indoor/cultivo-indoor-de-cannabis-guia-completo-para-cultivar-maconha/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

DELGADO, Miranda Elaine. Análise dos efeitos terapêuticos da Cannabis sativa L., no tratamento da dor neuropática. 2016. TCC [S. l.], 2016. Disponível em: <http://200.18.15.28/handle/1/5016>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ELLISON, Deborah L. Pshysiology of Pain. **Critical Care Nursin Clinics of North America**, 2017, v. 29, 391-406. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588517300540?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ELMAN, Igor *et al.* Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. **Neuron Perspective**, 2016, n. 89. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(15\)01033-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315010338%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(15)01033-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315010338%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 22 nov. 2023.

FALK, Sarah *et al.* Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. **Journal of Clinical Oncology**, Jun. 2014, n. 16, v. 32, p. 1647-1654. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799469/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

FINCHAM, J. *et al.* Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. **Farmacoter**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637590/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

FINN, D. P. *et al.* Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain. *Pain*, v. **Publish Ahead of Print**, 15 mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8819673/>. Acesso em 15 nov. 2023.

FOLLADOR, Nayla *et al.* Uso de Cannabis sativa no tratamento da dor crônica [...]. [S. l.: s. n.], 2021. **Anais do salão de iniciação científica tecnológica ISSN**, 2021. Disponível em: <https://phantomstudio.com.br/index.php/sic/article/view/1951>. Acesso em: 31 out. 2023.

GONÇALVES, et al. EFEITOS BENÉFICOS E MALÉFICOS DA Cannabis sativa. **Uningá Review**, [S. l.], v. 20, n. 1, 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1560>. Acesso em: 29 nov. 2023.

GREGÓRIO, Luiz Elídio; MASCARENHA, Nadine. O uso medicinal da *Cannabis sativa* L: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Revista Concilium**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 191-212, 5 maio de 2022. DOI 10.53660/CLM-220-230. Disponível em: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/220/174>. Acesso em: 2 out. 2023.

GROSSO, Adriana. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. **JHGD**, [s. l.], 2020. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v30n1/pt_11.pdf. Acesso em: 29 out. 2023.

HALL, João M.; CAPELA, João P. <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/191>. Acta Farmacêutica Portuguesa, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/191>. Acesso em: 3 nov. 2023.

LESSA, et al. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**, v. 17, n. 1, p. 47–51, jan. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/wQZXSJSt4YwzjB5RHZ47Snn/?lang=en#>. Acesso em: 29 nov. 2023.

LIMA, Amanda; ALEXANDRE, Ueslane; SANTOS, Jânio. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, ed. 12, 13 set. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19829/17958>. Acesso em: 2 out. 2023.

LOTSCH, J et al. Evidências atuais de analgesia à base de canabinóides obtidas em ambientes experimentais pré-clínicos e humanos. 2017. Tese -Eur J Pain, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160600/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

LUCAS, Philipe et al. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *International Journal of Drug Policy*, v. 42, 30-35, abr. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955395917300130>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MALDOADO, Rafael et al. The endocannabinoid system in modulationg fear, anxiety and stress. **Dialogues Clin Neuroscience**, 2020, n. 22, v. 3, 229-239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162766/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MATIAS, G. et al. Use of Cannabis for chronic pain treatment: a systematic review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e25411326586, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i3.26586. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26586>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MICHAELIDES, Athena, et al. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. **Postgraduate medicine**, v. 131, n. 7, p. 438-444, 12 sep. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482756/>. Acesso em: 12 dez. 2023 (PUBMED)

MOTTA, Thaísa et al. Aspectos medicinais, formas farmacêuticas e legislação brasileira perante os canabinóides. **Revista Científica da Faculdade de**

Medicina de Campos, v. 18, n. 1, p. 44-53, jan./ jun. 2023. Disponível em: [file:///C:/Users/User/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/0HL1MP2P/rcfmc.809.vol.18.n1.2023\[1\].pdf](file:///C:/Users/User/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/0HL1MP2P/rcfmc.809.vol.18.n1.2023[1].pdf). Acesso em: 30 nov. 2023.

MORENA, Maria *et al.* Upregulation of Anandamide Hydrolysis in the Basolateral Complex of Amygdala Reduces Fear Memory Expression and Indices of Stress and Anxiety. **J Neurosci**, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573646/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

NIELSEN, S. *et al.* Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017. Tese em Neuropsicofarmacologia, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327548/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

NOGUEIRA, Rayssa *et al.* A Ação Terapêutica do Canabidiol nos Receptores Canabinóides CB1: Um Relato de Caso. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 27, n. 1, 22 set. 2023. Disponível em: <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/933>. Acesso em: 20 nov. 2023

ORLANDO, Camila. Mecanismos da Dor Neuropática. Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Doutorado, 2011. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/semi2011_Camila_Franca_1c.pdf. Acesso em: 11 nov. 2023.

PAIXÃO, Raquel. O USO DA CANNABIS NA ANALGESIA DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina), [S. l.], 2023. Disponível em: <https://repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/7071/1/Raquel%20de%20Oliveira%20Paix%c3%a3>

[o%20-%20O%20uso%20da%20cannabis%20na%20a%20nalgesia%20da%20dor%20cr%c3%b4nica%20uma%20revis%c3%a3o%20sistem%c3%a1tica%20-%202023.pdf](https://repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/7071/1/Raquel%20de%20Oliveira%20Paix%c3%a3o%20-%20O%20uso%20da%20cannabis%20na%20a%20nalgesia%20da%20dor%20cr%c3%b4nica%20uma%20revis%c3%a3o%20sistem%c3%a1tica%20-%202023.pdf). Acesso em: 29 set. 2023.

RAJA, Srinivasa *et al.* Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos, 23 mar. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/User/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/DOQ6HFBZ/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3%20\(1\)\[1\].pdf](file:///C:/Users/User/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/DOQ6HFBZ/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3%20(1)[1].pdf). Acesso em: 22 nov. 2023.

REZENDE, B. *et al.* Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 148, 19 jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9966761/> Acesso em: 5 nov. 2023

SABO, Helena *et al.* Neuropatias e o uso de canabinóides como estratégia terapêutica. **BrJP** 6, suppl 1, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/brjp/a/6dWVvKHQskmSbVZRGVN7PkCk/?lang=pt#>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SANDOVAL, E. *et al.* Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. **Pharmacotherapy**, v. 38, n. 6, p. 651-662, 16 mai. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637590/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SCHMIDT, André P. *et al.* Behavior of ion channels controlled by electric potential difference and of Toll-type receptors in neuropathic pain pathophysiology. **Revista Dor [online]**, 2016, v. 17, p. 43-45. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160046>. Acesso em: 30 nov. 2023.

SEXTON, Michelle *et al.* A cross-sectional survey of medical cannabis users: patterns of use and perceived efficacy. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 131-138, jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861489/>, Acesso em: 27 nov. 2023.

SILVA, Adriana *et al.* MACONHA NAS PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS: BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA**, [s. l.], 15 dez. 2018. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/670/655>. Acesso em: 12 nov. 2023.

SIMMS, Brett *et al.* Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels: Structure, Function, and Dysfunction. **Neuron Perspective**, 2014, v.82, 24-45. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(14\)00244-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731400244X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(14)00244-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731400244X%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 22 nov. 2023

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR.. Brasil sem Dor: CAMPANHA NACIONAL PELO TRATAMENTO E CONTROLE DA DOR AGUDA E CRÔNICA, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/CAMPANHA-NACIONAL-PELO-TRATAMENTO-E-CONTROLE-DA-DOR-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-3-MB.pdf>. Acesso em: 4 out. 2023.

URITS, Ivan *et al.* Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. **Psychopharmacol Bull**, 2020, n. 50, v. 19, 56-67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508368/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

VIGIL, Jacob, *et al.* Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. **PLoS One**, v. 12, n. 11, 16 de nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145417/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

YAN, Lu *et al.* Cannabinoid signaling in health and disease, 2017. **Can J Physiol Pharmacol**, 2017. Epub, mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263083/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ZIEGLGÄNSBERGER, W. *et al.* Chronic Pain and the Endocannabinoid System: Smart Lipids – A Novel Therapeutic Option? **Medical Cannabis and Cannabinoids**, p. 61–75, 22 mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9149512/> Acesso em 07 nov. 2023.

ZUARDI, Antonio. História da cannabis como medicamento. **Braz. J. Psychiatry**, v. 2, n. 28, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGd5NN/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 22 nov. 2023.