

PERSPECTIVAS CLÍNICAS E USO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DE DORES CRÔNICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Mariana Santos Ferrari¹
Karollynna Rossi Afonso¹
Deyliane Aparecida de Almeida Pereira²
Érica Stoupa Martins³
Fernanda Cristina Ferrari⁴

deyliane.univertix@gmail.com

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Ciências da Saúde

RESUMO

A dor é definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual, e pode ser definida como essa sensação persistente durar mais de 90 dias. A *cannabis sativa* é uma planta com propriedades psicoativas e analgésicas devido a sua característica de atenuar a excitação do neurônio. Diante dessa perspectiva, o objetivo do estudo é analisar as perspectivas clínicas e o uso da *Cannabis* no tratamento de dores crônicas. Trata-se de uma revisão da literatura, de natureza pura e abordagem qualitativa descritiva, com referenciais obtidos nas bases de pesquisa do Lilacs, Google Acadêmico, SciELO e PubMed, publicados nos últimos 7 anos, no idioma português. Utilizou-se os descritores Cannabis, Dor Crônica, Tratamento Farmacológico, Dor, Canabidiol, combinadas pelo operador booleano “and”, na qual obteve-se 8 produções elegíveis para análise qualitativa temática. A literatura evidencia a descoberta de um sistema endocanabinoide, na qual dois receptores que o compõe o CB1 e o CB2 são encontrados no organismo por completo, no entanto, também há evidências que o receptor CB1 está relacionado à terapia farmacológica da dor crônica pela utilização da *Cannabis*, sendo sintético ou extraído da planta, como tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), na medida que tem o foco de inibição de neurônio do sistema nervoso central. Portanto, percebe-se que o extrato dessa planta é de relevante eficiência na medicação de dores crônicas, principalmente, de origem nociceptiva, contudo há uma necessidade de maiores pesquisas com o foco da utilização da Cannabis na terapêutica de dores crônicas, com diferentes etiologias.

PALAVRAS-CHAVES: Cannabis; Dor Crônica; Tratamento Farmacológica; Dor; Canabidiol.

INTRODUÇÃO

¹Acadêmicas do curso de Medicina da Univértix – Centro Universitário.

²Licenciatura e Bacharel em Educação Física – UFV. Mestre em Educação Física – UFV. Doutora em Ciências da Nutrição UFV. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó/MG. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa e Estudos: Educação e Saúde – NUPES/UNIVÉRTIX.

³Bacharel em Serviço Social, Pós-graduada em Gestão de Recursos Humanos, Mestre em Serviço Social – UFJF. Professora do Centro Universitário Vértice – Univértix – Matipó/MG.

⁴Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFOP). Professora da Univértix – Centro Universitário.

A dor pode ser definida, segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real, ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão (RAJA *et al.*, 2021). Dessa forma, a dor crônica (DC) é caracterizada pela persistência da mesma por mais de 90 dias, o que faz com que a qualidade de vida do paciente seja prejudicada. Em pesquisa realizada por Aguiar *et al.* (2021), foram demonstradas que, aproximadamente, 46% da população que sofre de DC são mulheres entre 45 e 65 anos.

Von-Roenn, Paice e Preodor (2009) afirmam que existem dois tipos de DC, o primeiro, a dor crônica devido ao câncer, em geral relacionada com uma contusão tissular contínua, em virtude ao desenvolvimento da doença ou à terapia. O segundo tipo é a dor crônica devida a doenças não oncológicas, difícil de se ter uma etiologia definida, uma vez que pode ser provocada por uma lesão ou doença pré-existente. Para diagnóstico, segundo os autores, é necessária uma anamnese completa, na qual será avaliada as características semiológicas da algia, e o exame físico, em que o local da dor vai ser inspecionada e palpada, além de uma observação atenta à avaliação sensitiva. E, se necessário, o proveito de testes complementares, como microscopia confocal de córnea, eletroneuromiografia, tomografia computadorizada (TC) e radiografia (ROSA *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021) recomenda a terapia medicamentosa para dor crônica de duas formas, uma que inclui analgésicos, anti-inflamatórios, opioides e drogas adjuvantes, enquanto o emprego de antidepressivo tricíclicos e antiepilépticos são utilizados no caso de DC neuropática, na qual os opioides são empregados em condição refratária (MATIAS *et al.*, 2022).

A *Cannabis sativa* é uma erva categorizada na família Cannabaceae de tal modo que essa planta, hoje, é retratada como droga psicoativa e medicamentosa. Dessa forma, na terapia de dor, o seu efeito analgésico é devido à atenuação da excitabilidade do neurônio. Portanto, é um complexo potencialmente adequável a analgesia (MACHADO, ASSIS e RODRIGUES, 2022; MATIAS *et al.*, 2022).

O Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), em 2019, divulgou um guia em que o aproveitamento dos canabinoides, com foco medicinal, foi aprovado, na condição em que seja usada em situações na qual as terapias

estabelecidas não tivessem sucesso ou que os efeitos colaterais sejam pertinentes. Concomitantemente, um estudo conduzido por Vieira, Marques e Souza (2020) relata evidências favoráveis no uso *Cannabis sativa* em dores crônicas, além de outras comorbidades neurais mais prevalentes.

Os canabinoides, em sua essência, possui uma ampla via de administração, sendo a mais utilizada a forma de fumo e/ou vaporizador. Além disso, o mecanismo de ação é devido ao reforço na transcrição dos receptores CB1, que está relacionada, principalmente, na ação da dor e transtornos do humor (SILVA *et al.*, 2021). Os medicamentos derivados dessa planta têm indicação, além de algia crônica, em casos em que as drogas convencionais não funcionam, como já citado.

Em conformidade com Bigandet *et al.* (2019) e Piper *et al.* (2017) há informações que os canabinoides ajudam a melhorar sinais clínicos associados a pacientes oncológicos em tratamento, como náuseas e perda de apetite. Ademais, os efeitos colaterais encontrados são, sobretudo, sonolência, vertigem, boca seca, além de náuseas, fadiga e perda do equilíbrio (LESSA, CAVALCANTI e FIGUEIREDO, 2016; HENG *et al.*, 2018).

A observação, no que tange a utilização da *Cannabis* à terapia de DC, é de suma relevância para o ambiente científico, uma vez que é visada para se empregar em casos em que a terapia padronizada que não funciona ou em condições de dores crônicas contínuas, ademais de reduzir a aplicação dos opioides, que são encarregados de efeitos adversos importantes, como dependência química, sendo este o diferencial do presente trabalho.

Diante desse panorama, este estudo tem o objetivo de analisar as perspectivas clínicas e o uso da *Cannabis* no tratamento de dores crônicas, a partir de uma revisão da literatura. Assim sendo, essa revisão busca respostas acerca da problematização que abrange a vantagem terapêutica dos canabinoides à utilização no tratamento de DC.

Estudos como este são relevantes, pois a análise e divulgação científica sobre as perspectivas clínicas e uso da *Cannabis* pode reduzir a dependência e os efeitos colaterais que o opioide faz com o organismo humano, além de esclarecer questões sobre a utilização e o manuseio dos canabinoides, seja sintético ou natural, para a dor crônica.

METODOLOGIA

Este artigo é um tipo de pesquisa qualitativa, do tipo descritiva, sendo a técnica a revisão bibliográfica. Na qual o objetivo da pesquisa qualitativa é desenvolver estudos que propiciam resolução acerca de entender, descrever e interpretar dados (PROETTI, 2018). Além disso, o presente estudo possui um cunho descritivo, caracterizado pela descrição dos atributos e qualidade de uma dada sociedade ou fato ou, então, conexão entre as variáveis. Ademais, o estudo atual é uma revisão bibliográfica, uma vez eu houve uma análise das literaturas sobre o assunto e acerca do conhecimento dos autores que relatam este tema (SOUSA, OLIVEIRA e ALVES, 2021)

Foram consultadas as bases de pesquisa Google Acadêmico e *Scientific Electronic Library Online* (SciElo). A seleção dos artigos no Google Acadêmico devido ser um mecanismo virtual gratuito que possui acesso aos textos completos e muitos outros materiais para o embasamento teórico ou referencial. E o SciElo na qual é uma biblioteca virtual de revistas científicas brasileiras em formato eletrônico que organiza e publica redações na sua íntegra de revistas na internet, tal como fornece e propaga indicadores do seu uso e impacto.

Para a pesquisa utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “Cannabis”, “Dor Crônica”, “Tratamento Farmacológico”, “Dor” e “Canabidiol”, combinados pelo operador booleano “and”, no mês de julho de 2022.

Foi utilizado como metodologia cronológica sete anos, uma vez que os primeiros estudos científicos em relação a *Cannabis sativa* se deu por volta desse período, como também a pesquisa feita no idioma inglês, espanhol e português. Os parâmetros de exclusão foram artigos anteriores a 2015, artigos que não foram disponibilizados integralmente ou que não estavam disponíveis gratuitamente.

Conforme a definição de uma pesquisa qualitativa já supracitada, foi feita a escolha do tema, definindo a pergunta norteadora e estabelecendo o objetivo do artigo. Logo em seguida, foi utilizado a estratégia de busca, tais quais os descritores e o banco de dados. Além disso, foi feita a escolha dos estudos, aplicado os parâmetros de inclusão e exclusão e, por fim, a apresentação dos dados.

Foi obtido o resultado de 60 artigos e analisados 8 conforme a aplicação dos filtros de exclusão estipulados, conforme exposto na figura 1.

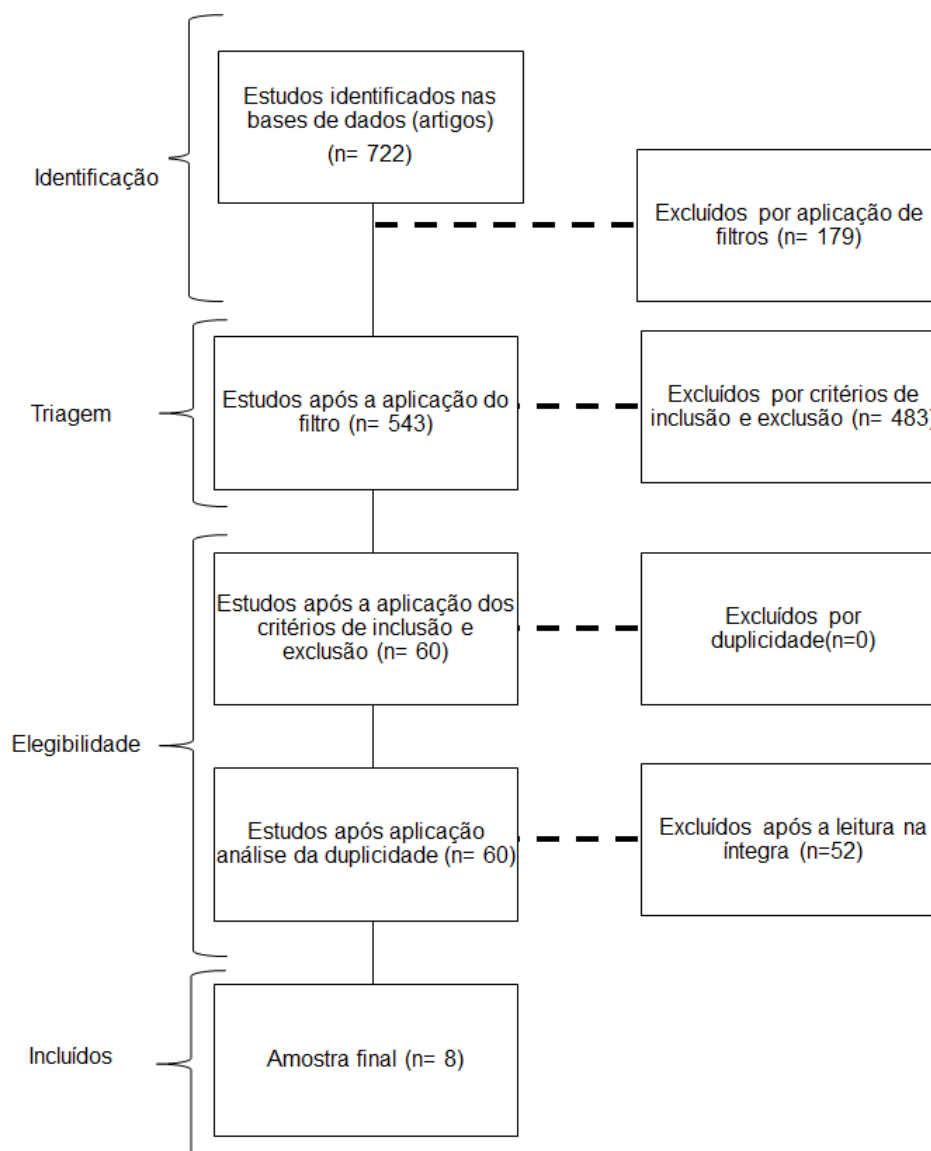


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo
 Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise qualitativa temática na qual foi identificado, analisado, interpretado e relatado padrões sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* em dores crônicas, dando uma perspectiva clínica sobre o assunto.

Diante desse cenário, o primeiro passo foi estar familiar com os dados, anotando as primeiras ideias; o segundo passo, é gerar códigos iniciais, na forma de

reunir informações importantes sobre cada código; a terceiro passo é a busca de temas, ou seja, juntar todos os dados relevantes para cada tema. O quarto passo é a revisão dos temas, que significa fornecer um mapa para análise, logo depois vem a definição e nomeação dos temas, na qual será deixado claro as ideias de cada tema, e enfim, o sexto passo é a produção (SOUZA, 2019). Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo os assuntos convergentes e divergentes em relação a temática investigada.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A *Cannabis sativa* é uma planta com múltiplas funcionalidades e constituintes, em especial os canabinoides, sendo os mais importante o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Além disso, houve também o desenvolvimento de canabidiol artificial, como dronabinol e nabilona, além da descoberta dos canabinoidesendógenos (SILVA, REMTULA e GONÇALVES, 2021).

Há diferentes vias de administração, no entanto, para o presente estudo, ainda é muito inconclusivo o tipo e situação utilizado. O mais comum é o fumo, no entanto, em algumas dores crônicas específicas, a via inalatória é a principal, mas também é encontrada a via sublingual e mucosa oral (SILVA, REMTULA e GONÇALVES, 2021). Ademais, é testado, em diferentes dosagens em ensaios com ratos Wister, a aplicação de microinjeção, na qual o CBD age como antinociceptivo no local onde há mediadores dos agentes analgésicos (RAZAVI Y *et al.*, 2021).

Estudos foram realizados, em 1964, na qual foi isolado e descoberto o constituinte primário psicoativo, o tetrahydrocannabinol (THC). A posteriori, houve a descoberta de um sistema endocanabinoide (SEC) ou canabinoideendógeno, e a associação à modulação da dor (LESSA, CAVALCANTI e FIGUEIREDO, 2016). Além disso, o SEC também está envolvido em uma série de processos fisiológicos regulatórios, tais quais: processos inflamatórios, regulação de apetite, metabolismo, desenvolvimento neurológico, memória, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e emoção (COSTA, 2017).

Conforme Lessa, Cavalcanti e Figueiredo (2016), em 1988, ocorreu a descoberta do primeiro receptor endocanabinoide (CB1) e após cinco anos, um segundo receptor foi encontrado, sendo denominado receptor endocanabinoide 2

(CB2), sendo ambos receptores acoplados às proteínas G na membrana celular. Nessa perspectiva, o CB1 e o CB2 foram categorizados como os primeiros receptores que integra esse sistema endocanabinoide, conforme com a União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR) (VIEIRA, MARQUES e SOUZA, 2020). Ademais, o CB1 se localiza nas terminações nervosas pré-sinápticas, dentro do sistema nervoso central, de maneira oposta, o receptor CB2 é dominante no sistema imune, no entanto, pode ser identificado nos sistemas neuronais (FRANCO e VIEGAS, 2017).

Como já citado anteriormente, foi descoberto os canabinoides endógenos, na qual os principais o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) e o etanolaminaaraquidonoil (anandamida, AEA), ambos resultantes do ácido araquidônico no processo inflamatório em razão a uma lesão ou estímulo de um neurônio pré-sináptico. Portanto, esses endocanabinoides regulam a dor e a inflamação (PANTOJA-RUIZA, 2022). Dessa forma, ao agir nas fendas sinápticas, esses dois endocanabinoides são degradadas, tanto de maneira pré-sináptica (2-AG) pela enzima MGL, quanto de maneira pós-sinápticas (AEA) pela enzima FAAH, o que torna a atuação dessas duas enzimas focos farmacológicos para uso terapêutico (LESSA, CAVALCANTI e FIGUEIREDO, 2016).

Portanto, os canabinoides que o organismo humano produz são gerados por necessidade do sistema nervoso central, com o foco de diminuir a sensibilidade da dor, cujo é comprovado por estudos mostram que a ativação do CB1 associado aos endocanabinoides na contenção da fisiologia da dor: hiperalgesia e alodínia (LESSA, CAVALCANTI e FIGUEIREDO, 2016; MATIAS *et al.*, 2022). Ou seja, o SEC está presente na percepção da dor, na forma de modulação e sensibilização das distintas condições da dor, na qual o CB1 é o principal foco das drogas de dor e a sua resposta está no SNC com a inibição da sensibilização nociceptiva (MACHADO, ASSIS e RODRIGUES, 2022).

As indicações do uso da *Cannabis sativa* parecem ter surgido por volta de 1000 a.C na Índia, como é apontado por Pantajo-Ruiza (2022) de maneira generalizada, tais quais: analgesia, efeitos antiinflamatórios, hipnóticos e antiespasmódicos. Dessa forma, com o passar dos anos e com a evolução dos ensaios clínicos, mostrou-se que os canabinoides sintéticos e os extratos da planta

apresentam ação analgésica, principalmente no tratamento de dor crônica de origem neuropática, isso devido às substâncias canabinoides, em especial o canabidiol (CBD), agirem inibindo o glutamato no hipocampo, o que faz com que diminua a expressão do receptor NMDA, que é um mediador de resposta dolorosa (LESSA, CAVALCANTI e FIGUEIREDO, 2016; MATIAS *et al.*, 2022).

Além disso, pode-se afirmar que em pacientes com algia crônica oncológica avançada não aliviada por opioides fortes, o que seria a terapia farmacológica convencional, é indicado a utilização da *Cannabis*, isso porque essa planta tem a capacidade de inibir os impulsos nociceptivos pela ativação do CB1, sendo o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) os principais (AVELLO *et al.*, 2017).

Ademais, o anti-inflamatório pode ser substituído pela utilização dessa planta, uma vez que o uso desses medicamentos pode provocar efeitos adversos de origem gastrointestinal, cardiovascular e renal. Dessa maneira, a utilização da *Cannabis* sativa é uma boa solução para evitar esses futuros efeitos colaterais à saúde (SILVA *et al.*, 2019).

Diferentes estudos, como o de Guida *et al.*, (2019) e Capano *et al.*, (2020), mostram alguns efeitos adversos em comum, como sonolência, tontura e boca seca, no entanto, esses sintomas desaparecem em alguns dias. Dessa maneira, conclui-se que os efeitos colaterais da utilização dos canabinoides, seja sintético ou extraídos da planta, são leves (MAHARAJAN, 2020).

Sendo assim, os diferentes tipos de administração corroboram a variabilidade no momento da utilização dessa planta para o paciente com dor crônica. Outrossim, foi observado, que apesar de haver efeitos colaterais na terapia farmacológica, ainda é mais vantajoso que o emprego de tratamento convencional, principalmente em pacientes oncológicos refratários ou pacientes com dores crônicas, seja de origem neuropática ou nociceptiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Cannabis sativa* é uma planta de muitas utilidades e múltiplos extratos podem ser extraídos dela, para tipos de tratamento de diferentes patologias, seja aguda ou crônica. Dessa forma, com o presente estudo evidenciou as vantagens

terapêuticas do uso dessa erva no tratamento de dores crônicas, em especial de ação analgésica. Ademais, foi descrita as dificuldades quanto a estudos definitivos e específicos no emprego dos canabinoides no tratamento de dores crônicas, principalmente no Brasil, sendo que a grande maioria das pesquisas foram desenvolvidas em outros países. Logo, é imprescindível a necessidade de estudos voltados para a utilização dessa planta no tratamento de dores crônicas, uma vez que as perspectivas clínicas no uso da *Cannabissão* crescentes e debatidas cada vez mais no mundo.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D. P. *et al.* Prevalência de crônica no Brasil: revisão sistemática. **BRJP**, v. 4, n. 3, p. 257-267, 2021.
- ARAÚJO, Mauro (org.). Manual de Avaliação e Tratamento da Dor. Belém: **Editora da Universidade do Estado do Pará (Eduepa)**, 2020. Disponível em: https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2021/01/manual_dor.pdf. Acesso em: 23 jul. 2022
- AVELLO, M. L. *et al.* Therapeutic potencial of Cannabis sativa. **Revista médica do Chile**. Santiago, v. 145, n. 3, p. 360-367, mar. 2017
- BIGAND, T. *et al.* Benefits and adverse effects of cannabis use among adults with persistent pain. **Nursing outlook**, v. 67, n. 3, p. 223-231, 2019.
- CAPANO, A. *et al.* Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. **Postgrad Med.**, v. 132, n. 1, p. 56-61, 2020.
- COSTA, R. D. **Análise das Evidências Científicas do Uso do Canabidiol em Doenças Psiquiátricas e Neurológicas**. Orientador: Leandro José Bertoglio, 2017. 163f. Tese (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Florianópolis, 2017.
- FRANCO, G. R. R.; VIEGAS, C. J. A Contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1773-1798, 2017.
- GIL, A. C. *et al.* **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2002.
- GUIDA, J.G. *et al.* Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudio preliminar. **Revista Médica del Uruguay**, v. 35, n. 4, p. 113-137, 2019.

HENG, M.*et al.* Patient perceptions of the use of medical marijuana in the treatment of pain after musculoskeletal trauma: a survey of patients at 2 trauma centers in Massachusetts. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 32, n. 1, p. e25-e30, 2018.

INFARMED. Deliberação n.º 11/CD/2019. Lisboa: INFARMED; 2019 <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016.

MACHADO, L. S. R.; ASSIS, N. M. L.; RODRIGUES, J. L. G. Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa. **Revista Artigos.Com**, v. 34, n. 1, p. e10352-e10352, 2022.

MAHARAJAN, M. K. *et al.* Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? **Journal of anesthesia**, v. 34, n. 1, p. 95-103, 2020.

MATIAS, G. F. S. *et al.* Uso de Cannabis para tratamento da crônica: uma revisão sistemática. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 3, p. e25411326586-e25411326586, 2022.

PANTOJA-RUIZA, C.*et al.* Cannabis e dor: uma revisão de escopo. **BrazilianJournalofAnesthesiology**, v. 72, n. 1, p. 142-151, 2022.

PIPER, B. J. *et al.* Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. **Pain**, v. 158, n. 7, p. 1373- 1379, 2017.

PROETTI, S.. As pesquisas qualitativa e quantitativa como métodos de investigação científica: Um estudo comparativo e objetivo. **Revista Lumen**, v. 2, n. 4, p. 1-23, 2018.

RAJA, S. N. *et al.* Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. **Associação Internacional para o estudo da dor (IASP)**, v. 3, n. 3, p. 1-8, 2020.

RAZAVI, Y. *et al.* Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain. **Neuroscience Letters**, v. 762, n. 136141, p. 1-5, 2021.

ROENN, J. H. V.; PAICE, J. A.; PREODOR, M. E. **ATUAL: Dor**. Porto Alegre: Grupo A, 2010. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580550177/>. Acesso em: 21 jul. 2022.

SILVA, L. M. N. *et al.* O uso fitoterápico do Canabidiol no tratamento de dores crônicas: uma revisão de literatura. **SEMOC**, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2021.

SILVA, M. M.*et al.* O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, p. 90-100, 2019.

SILVA, Ricardo Garcia; REMTULA, Sofia Piarali; GONÇALVES, Tiago Castelar. Canabinoides na dor crônica: uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 37, n. 2, p. 133-144, 2021.

SOUSA, A. S. ; OLIVEIRA, G. S. ; ALVES, L. H. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. **Cadernos da FUCAMP**, v. 20, n. 43, p. 64-83, 2021.

SOUZA, L. K. Pesquisa com análise qualitativa de dados: conhecendo a Análise Temática. **Arq. bras. psicol.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 2, p. 51-67, 2019.

VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; SOUSA, V. A. O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **ScientiaNaturalis**, v. 2, n. 2, p. 901-919 , 2020.