



CURSO DE MEDICINA

RAQUEL DE OLIVEIRA PAIXÃO

**O USO DA CANNABIS NA ANALGESIA DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

RAQUEL DE OLIVEIRA PAIXÃO

**O USO DA CANNABIS NA ANALGESIA DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos,
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º
ano do curso de Medicina.

Orientadora: Martha M. Cavalcante Castro

SALVADOR

2023

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVO	7
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4	MÉTODOS	16
4.1	DESENHO DO ESTUDO	16
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	16
4.3	PROCEDIMENTOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	17
4.4	IDENTIFICAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCOS DE VIÉS	17
4.5	ANÁLISE DOS DADOS.....	18
4.6	ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO	18
5	RESULTADOS.....	19
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	31
8	REFERÊNCIAS.....	32

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), about 30% of the world's population has chronic pain. An unprecedented epidemiological study conducted in 2015 by the Brazilian Society for the Study of Pain (SBED) found that 42% of participants reported some type of pain and 37% said they had been living with pain for at least six months. Medical use of Cannabis is present in about 50 nations around the world. In Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) authorized the therapeutic use of Cannabidiol in January 2015, since then, in addition to 800 Brazilian doctors have already prescribed the medication, and more than 78 thousand units of plant-based products have been imported cross country. This study aimed to gather and summarize evidence regarding the effectiveness of using Cannabis as an analgesic method for chronic pain. The following electronic platforms were consulted: PubMed, Scielo, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Medline. 135 studies were identified and 6 were selected after evaluating the inclusion and exclusion criteria. Finally, after assessing the methodological quality of the articles using the Strobe and Consort checklists, 4 studies were included in this review. Of the selected studies, most were randomized clinical trials and only one study was retrospective. Study participants were over 18 years old, of both genders. The results of the reviewed articles indicate that the use of Cannabis as an analgesic method is considerably effective, and some even highlighted the improvement in quality of life, in addition to being an excellent alternative to opioids. Therefore, it is a promising analgesic therapy for people suffering from chronic pain.

Keywords: Chronic pain. Pain. Cannabis. Marijuana. Analgesic

Resumo

Segundo a Organização Mundial de saúde (OMS) cerca de 30% da população mundial apresenta dor crônica. Um Estudo epidemiológico inédito realizado em 2015 pela Sociedade Brasileira de Estudo da Dor (SBED), constatou que 42% dos participantes relataram algum tipo de dor e 37% disseram conviver com dor há pelo menos seis meses. O uso medicinal da Cannabis está presente em cerca de 50 nações ao redor do mundo. No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso terapêutico de Canabidiol em janeiro de 2015, desde então, para além de 800 médicos brasileiros já prescreveram a medicação, e mais de 78 mil unidades de produtos à base da planta foram importados pelo país. Este estudo teve como objetivo reunir e sumarizar evidências a respeito da eficácia do uso da Cannabis como método analgésico para a dor crônica. Foram consultadas as seguintes plataformas eletrônicas: PubMed, Scielo, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Medline. Foram identificados 135 estudos e selecionados 6 após serem avaliados os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, após avaliação da qualidade metodológica dos artigos pelos checklist Strobe e Consort foram incluídos 4 estudos nessa revisão. Dos estudos selecionados a maior parte eram de ensaios clínicos randomizados e apenas um estudo foi retrospectivo. Os participantes dos estudos apresentaram idade superior a 18 anos, de ambos os gêneros. Os resultados dos artigos revisados indicam que o uso da Cannabis como método analgésico é consideravelmente eficaz, e alguns ainda destacaram a melhora da qualidade de vida, além de ser uma excelente alternativa em relação aos opioides. Portanto, trata-se de uma terapia analgésica promissora para pessoas que sofrem com dores crônicas.

Palavras-chave: Dor crônica. Dor. Cannabis. Marijuana. Analgésico

1 INTRODUÇÃO

A etimologia da palavra Dor, advém do inglês médio, do anglo-francês *peine* (dor, sofrimento), do latim *poena* (pena, punição), e do grego *poin-e* (pagamento, pena, recompensa) (1).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor, *International Association for the Study of Pain* (IASP), em 2020, reformulou a definição de dor, mencionada no final da década de 70, para “Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial”.(1).

A dor crônica é aquela de caráter persistente ou recorrente cuja duração pode variar de três meses a anos e apresenta diversas causas. Em pessoas adultas, pode estar associada a algumas morbidades como artrite, câncer, diabetes e fibromialgia. (2). A dor crônica proporciona um estado debilitante que afeta cerca de 19% a 37% dos adultos em países desenvolvidos, sendo apontada como uma das principais causas de invalidez. (3). Essa situação perseverante deu início a estudos com diversos medicamentos, buscando mais eficácia e alívio da dor, a fim de assegurar melhor da qualidade de vida, sendo a Cannabis Sativa uma das vias analgésicas.(4)

Popularmente conhecida como “maconha”, a Cannabis Sativa oriunda da Ásia central, chegou ao Brasil, em 1500, com as Caravelas portuguesas através dos escravos (5,6). Essa planta além de ser bastante antiga apresenta mais de 400 compostos químicos que estão relacionados ao seu grande poder medicinal (6).

Na área da neurologia, existem indicações para o uso da Cannabis medicinal aprovadas, em Portugal, pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) para as seguintes condições clínicas: crises epiléticas refratárias das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, espasticidade associada a esclerose múltipla e a lesões medulares, dor neuropática e sintomas da síndrome de Gilles de la Tourette). (7).

Em relação à utilização da Cannabis Sativa como recurso terapêutico em pessoas que cursam com dores crônicas, persistem controvérsias. Alguns estudos apontam o uso com resultados positivos desse método analgésico como forma de amenizar o processo de sofrimento dessa parcela da população (8–10). Contudo, pode-se afirmar que, apesar das evidências de alta qualidade indicarem a eficácia dessa farmacoterapia em indivíduos que apresentam, por exemplo dor crônica, dor

neuropática e espasticidade muscular associada à esclerose múltipla, tais achados - sobre recorrer a esse tipo de tratamento - ainda são mistos o que leva a não existência um consenso formal sobre o papel clínico da Cannabis Sativa voltado para terapia da dor (11,12).

Diante o exposto, caberia interrogar: seria a Cannabis uma via analgésica alternativa para o alívio de dor crônica em indivíduos com idade superior a dezoito anos? Como trata-se de uma substância natural, que tende a apresentar menores efeitos colaterais, pode ser uma opção menos nociva em comparação, por exemplo, aos opioides e outros medicamentos utilizados para a analgesia como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Este estudo pretende contribuir para a melhora da qualidade no cuidado aos portadores de dor crônica, ampliando as possibilidades terapêuticas, proporcionando-lhes mais conforto e, conseqüentemente, mais alívio e bem-estar.

2 OBJETIVO

Reunir e sumarizar evidências científicas a respeito da eficácia do uso da Cannabis como método analgésico para alívio de dor crônica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Segundo a Organização Mundial de saúde (OMS) cerca de 30% da população mundial apresenta dor crônica. (13).

Um Estudo epidemiológico inédito realizado em 2015 pela Sociedade Brasileira de Estudo da Dor (SBED), entrevistou por telefone, a partir de uma seleção aleatória do banco de dados do IBGE, 919 pessoas das cinco regiões do Brasil. Seus resultados apontaram que 42% dos participantes relataram algum tipo de dor e 37% disseram conviver com dor há pelo menos seis meses. Este estudo também apontou algumas diferenças entre as regiões do país, sendo as de maior incidência a Sul com 42%, seguido da região Sudeste com 38% e Norte com 36%. Em relação ao sexo, os dados revelaram prevalência de dor em maior porcentagem no sexo feminino, sobretudo na região Norte com 67%, contudo, na região Nordeste a maior incidência de dor foi nos homens com 52%. (14).

Em Salvador – BA, um estudo transversal no período correspondente 1999 e 2000, com objetivo de estimar a prevalência de dor crônica na cidade, avaliou 2.297 indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos e encontraram a presença de dor crônica em mais de 41% desta população.(15).

A dor, na fisiologia do corpo humano, está vinculada ao Sistema Sensorial o qual é uma parte do Sistema Nervoso responsável por captar informações/estímulos internos e externos que chegam ao corpo humano. Essas percepções sensoriais podem ser processadas em nível inconsciente, como: os estímulos somáticos (comprimento e tensão musculares, propriocepção) e os viscerais (pressão sanguínea, temperatura corporal interna, pH, dentre outros parâmetros internos que são monitorados a fim de manter a homeostasia fisiológica). Além desses, existem os estímulos com processamento consciente, dentre eles: os sentidos especiais (visão, audição, gustação, olfação e equilíbrio) e os sentidos somáticos (tato, temperatura, prurido, propriocepção e dor). Seus receptores são divididos nos principais grupos quimiorreceptores, mecanorreceptores, termorreceptores, tendo como base a maior sensibilidade a determinado tipo de estímulo e os receptores da dor denominados nociceptores. (16,17).

Todos os estímulos são convertidos em potenciais de ação idênticos, contudo, o Sistema Nervoso Central é capaz de diferenciá-los a partir da preservação de

algumas particularidades como a natureza, a qual dependerá pelo tipo de neurônio sensorial ativado e por onde as vias dele terminam no encéfalo; a localização, codificada de acordo com quais campos receptivos são ativados; intensidade, determinado pelo número de receptores ativados; frequência de potencial de ação e duração, determinada pela extensão da série de potenciais de ação no neurônio sensorial. (16,17).

Os receptores dolorosos chamados nociceptores, são caracterizados por serem neurônios com terminações nervosas livres, presentes na pele, nas articulações, nos músculos, nos ossos e em vários órgãos internos, mas não no SNC. (16). São responsáveis por responder a diversos estímulos nocivos intensos (químico, mecânico ou térmico) que provocam ou apresentam potencial para causar dano tecidual, desse modo, a ativação da via nociceptiva inicia respostas adaptativas protetoras. À vista disso, pode-se concluir que a ativação da via nociceptora é uma forma de evitar danos em determinadas estruturas corporais, como por exemplo, lesões em articulações e músculos, retirar a mão de superfícies quentes, evitando queimaduras e forma de sinalizar danos teciduais prévios antes que a situação se agrave. Mesmo assim, a dor é individual, e multidimensional, e pode variar de acordo com o estado emocional de cada indivíduo. (16,18,19).

Os sinais aferentes dos nociceptores são levados ao SNC por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A δ (A-delta) caracterizadas por serem grossas, mielinizadas e de rápida velocidade de condução, e fibras C que são finas não mielinizadas e de menor velocidade de condução. (16,18,19).

Sendo assim, existem a dor rápida definida como aguda e localizada, é rapidamente transmitida ao SNC por fibras finas mielinizadas do tipo A δ e a dor lenta, dita como surda e mais difusa, é transmitida por fibras finas não mielinizadas do tipo C. A distinção temporal entre as duas é mais evidente quando o estímulo se origina longe do SNC, como por exemplo, no instante em que bate o pé, primeiramente, o indivíduo experimenta uma sensação aguda de fincada (dor rápida) seguida rapidamente de uma dor surda latejante (dor lenta). (16,17).

Ao estudar a fisiologia da dor é necessário compreender as fases que estão inseridas na trajetória do seu estímulo até a sua linha de chegada, o córtex cerebral. As fases envolvidas são: transdução, condução, transmissão, percepção e modulação. Na primeira fase, ocorrerá a resposta dos canais iônicos aos estímulos

nocivos, sejam eles químicos, mecânicos e térmicos, que serão convertidos em um sinal intracelular (mudança de potencial da membrana), caso seja atingido o limiar (estímulo mínimo necessário para ativar os receptores), por conseguinte, potenciais de ação serão transmitidos do neurônio sensorial primário até o SNC (região dorsal da medula) caracterizando a fase de condução. Na fase de transmissão, a ativação do nociceptor pode seguir duas vias: (1) respostas protetoras reflexas, que são integradas na medula espinal originando reflexos protetores inconscientes rápidos, e (2) vias ascendentes para o córtex cerebral, responsáveis pela sensação consciente (dor ou prurido) e, essa interação do estímulo com o córtex caracteriza a fase de percepção. Os neurônios nociceptivos primários fazem sinapses com interneurônios nas respostas reflexas espinais ou em neurônios secundários que se projetam ao encéfalo. (16,17,20).

A fase de modulação da dor é o momento em que o estímulo poderá ser suprimido ou não, tornando a experiência dolorosa exacerbada ou diminuída, a depender da situação. Nesse caso, vias descendentes que perpassam pelo tálamo inibem neurônios nociceptores na medula espinhal cessando a dor. A estimulação dessas vias é utilizada como técnica para controlar dor crônica. A supressão algica também pode ocorrer no corno dorsal da medula espinal por meio de interneurônios inibidores tonicamente ativos na medula espinhal, eles geralmente inibem as vias ascendentes da dor e fazem sinapse com as fibras C nociceptivas. (16,17,20).

A “Teoria do portão” busca explicar o processo de modulação da dor, como aquele em que as fibras A β (grossas, mielinizadas e velocidade de condução superior as do tipo C e inferior às A δ) fazem sinapse com interneurônios inibitórios e aumentam a atividade deles. Assim, caso haja estímulos simultâneos das fibras C e A β que cheguem ao neurônio inibidor, a resposta integrada é a inibição parcial da via ascendente da dor, o que leva a menor percepção da dor pelo cérebro. Essa é a razão pela qual ao esfregar uma região (estímulo tátil ativa as fibras A β) após uma pancada diminui a sensação de dor. (16).

A dor crônica é aquela que se estende mais do que a ativação do nociceptor, resultado de lesões ou mudanças de longa duração no Sistema Nervoso. Parte dela pode se provocada por sensibilização de terminações nervosas próximas ao local da lesão quando o corpo libera mediadores químicos em resposta ao dano (16,18).

A IASP apresenta também seis notas explicativas que, em resumo, trazem questões importantes a serem refletidas e internalizadas como: 1. A dor ser uma experiência pessoal e pode sofrer influências de fatores biológicos, sociais e psicológicos; 2. A diferença entre dor e nocicepção, sendo a dor não determinada exclusivamente pela atividade de neurônios nociceptivos; 3. O conceito de dor é aprendido com as experiências de vida das pessoas; 4. O relato do ser humano em condição de dor deve ser respeitado; 5. A dor, embora apresente papel adaptativo, pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar sociopsicológico; 6. O reconhecimento de que existem diversas formas de expressar a dor, sendo que a falta de comunicação verbal não seria uma forma de invalidar a possibilidade do ser humano ou animal de sentir dor. (1).

Quanto ao critério temporal, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica. A dor aguda é aquela iniciada e com uma lesão ou injúria e, com conseqüente liberação de substâncias algogênicas, assim como na crônica, contudo, a sua evolução natural é a remissão. (21) . Além disso, esse tipo de dor pode ser um sinal de alarme que avisa determinadas afecções como: traumatismo, uma queimadura, um derrame articular ou uma úlcera gástrica. Desse modo, até certo ponto, a dor aguda pode ser benéfica para o organismo. (22)

A dor crônica, apresenta uma durabilidade que pode variar de três meses a anos o que impacta em efeitos negativos na vida do indivíduo. (3) . Pode ser dividida em variedade de categorias, sendo as divisões mais importantes a referente a dor neuropática ocasionada por uma lesão ou doença referente ao sistema nervoso e dor nociceptiva que é resultado de uma lesão ativa ou ameaçadora do tecido não neural. (23) .

Por outro lado, não se trata apenas unicamente de uma experiência nociva, mas também pode repercutir e interferir em diferentes aspectos da vida do indivíduo, como o humor e a capacidade de desempenhar as funções diárias. (24) . Por exemplo, a dor provocada pelo câncer que não é aliviada é responsável por grande sofrimento e incapacidade desses pacientes. (25). O que reitera essa ideia é que a dor crônica é a maior causa de invalidez em todo o mundo, apresentando uma taxa de incidência entre 15% e 30% na população adulta geral. (26).

Outra conseqüência importante desse quadro algico é ser responsável por levar o indivíduo à depressão, visto que são afecções que estão correlacionadas a partir da

perspectiva de área cerebral, e aumentam o risco de isolamento social, pois essas pessoas vivenciam limitações emocionais e funcionais relevantes. (23,27).

A permanência e aumento desses impactos negativos na vida dos indivíduos que convivem com a dor crônica ocorre devido à pouca quantidade de resultados positivos em relação a farmacoterapia disponível, estudos apontam relatórios mostrando menos de 70% dos pacientes referindo alívio da dor. (26).

O tratamento da dor crônica é realizado com em base alguns princípios gerais determinados pela OMS, dentre eles destacam-se a individualização do esquema terapêutico que deve ser feita de acordo com a condição de cada paciente e a escada analgésica, desenvolvida a fim de auxiliar na terapêutica da dor, de acordo com a sua intensidade. Essa escada é composta por três degraus, no primeiro, estão os medicamentos analgésicos não opioides (anti-inflamatórios não esteroidais e outros analgésicos), para dores fracas. No degrau intermediário estão os opioides fracos, que podem ser associados aos analgésicos não opioides ou anti-inflamatórios de primeiro degrau, indicados para dores moderadas. Por fim, no topo da escada estão os opioides fortes, que podem ser usados em associação ou não aos analgésicos não opioides ou anti-inflamatórios, sendo indicados para dores fortes. Além disso, aos medicamentos de qualquer um dos degraus pode ser adicionados medicamentos adjuvantes, como antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides e antiespasmódicos. (28).

No momento atual, os opioides são utilizados na maioria dos casos para o controle da dor crônica, dentre elas, a neuropática e oncológica. Contudo, os efeitos adversos dessas substâncias são preocupantes, pois o uso delas com alta frequência é capaz aumentar os riscos de tolerância e, subsequente, uma dependência que pode levar a efeitos adversos como sonolência e constipação, e o potencial de morte por overdose. Por conta disso, muitos esforços com a finalidade de encontrar vias alternativas, seguras e eficazes estão sendo realizados. (26).

Um relatório das Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina concluiu que há evidências substanciais de que a Cannabis é um tratamento eficaz para a dor crônica em adultos. Nele foram citadas 5 Revisões sistemáticas de boa a razoável qualidade que abordavam a utilização de canabinóides como método analgésico em pessoas que apresentavam dor crônica. As conclusões de todas as revisões, segundo o relatório, foram amplamente consistentes ao sugerir que os

canabinóides demonstram um efeito modesto na dor crônica, contudo, ainda são necessárias mais pesquisas sobre as diversas formas de apresentação, vias de administração e combinação de canabinóides. (29).

A *Cannabis sativa* está entre uma das primeiras plantas cultivadas pelo homem, tendo sua primeira evidência, através de achados arqueológicos, na China onde era cultivada desde 4000 anos A.C. e era utilizada com fins medicinais a partir de suas sementes e alucinógenos no xamanismo, religião popular da Ásia Central. Na Índia, o uso da Cannabis medicinal e recreativo foi consideravelmente ampliado, visto que manteve uma ligação direta com rituais religiosos que, inclusive, atribuíram características sagradas a planta. Com o passar dos séculos e períodos de colonização de territórios ocidentais, tanto o cultivo, quanto o consumo foram se espalhando pelos outros continentes. (30).

Portanto, apesar de ser natural da Ásia Central, é bastante conhecida e pode ser encontrada em todo o mundo e possui valor terapêutico significativo. O gênero *Cannabis* inclui cerca de 36 espécies, tendo como as principais: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. (6). O presente estudo, contudo, será realizado apenas com dados referentes a primeira espécie.

A planta *Cannabis sativa* apresenta em sua composição mais de 100 tipos de fitocanabinóides que interagem com os receptores do sistema endocanabidióide presentes no corpo humano, visto que os principais e mais estudados são tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). O primeiro composto é responsável por efeitos psicoativos: euforia, coordenação, tontura, além de efeitos benéficos no controle da dor, náuseas, ansiedade, insônia, anorexia e espasticidade. Já o segundo apresenta efeitos antiepiléticos, analgésicos, ansiolíticos e sedativos, com menos efeitos psicoativos. Além disso, ambos fitocanabinóides apresentam ação anti-inflamatória. (10).

Esse sistema apresenta papéis importantes na fisiologia do organismo humano, com destaque para os efeitos de modulação do sistema nervoso e na função imunológica, saúde óssea, regulação do humor e do apetite, entre outros. (2). No que se refere aos canabinóides, tanto os anteriormente referidos, quanto os endocanabinóides: anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), desempenham seu papel ao agir sobre dois receptores associados a proteína G os CB1 e CB2. Os primeiros estão localizados nos terminais nervosos centrais e periféricos, sendo

responsáveis pela liberação de neurotransmissores e, conseqüentemente, pela modulação da dor, ao passo que os CB2 mediam a liberação de citocinas e são encontrados nas células imunes o que contribui para o processo de inflamação e, portanto, outras vias de dor, como a neuropática. (31).

Essas propriedades inerentes as substâncias presentes na Cannabis, estão sendo testadas como alternativas futuras com o propósito de amenizar a dor crônica vivenciada por muitos indivíduos. Testes já vêm sendo realizados com pacientes que apresentam afecções dolorosas como Artrite Reumatoide. (8).

Sobre esse tema, foi realizada uma avaliação preliminar a respeito da eficácia, tolerabilidade e segurança do medicamento *Sativex*, extraída da Cannabis com quantidades aproximadamente iguais de THC e CBD, com a finalidade de tratar dor decorrente da Artrite Reumatoide. Os resultados mostraram bom efeito analgésico além da atividade da doença ter sido suprimida de forma significativa. (8)

Nesse mesmo foco, outras enfermidades responsáveis por esse quadro álgico como a fibromialgia, anemia falciforme, dor oncológica, neuropatia diabética, dentre outras, também são encontradas na seleção de alguns outros estudos que utilizam a Cannabis ou seus componentes como forma de tratamento para diminuir ou aliviar o processo de dor em que os pacientes se encontram. (9,10,25,32).

Outrossim, é possível que diante da recorrente “epidemia de opioides”, exista uma necessidade de alternativas farmacêuticas para os pacientes que sofrem de dores crônicas. A Cannabis Sativa apresenta mais de 500 componentes químicos em sua composição, dentre eles, os canabinóides, e poderá ser a opção escolhida. (33). A respeito disso, uma coorte prospectiva, publicado em 2019 e realizado nos Estados Unidos, revelou que o uso de CBD em pessoas com dor crônica tratados com opioides obteve um efeito significativo na redução do uso desses medicamentos, na redução da dor e na melhora da qualidade de vida dos envolvidos. (26).

Um ensaio clínico randomizado publicado em 2020, na revista JAMA Network também demonstrou bom desempenho da Cannabis Sativa em indivíduos que sofrem de dores crônicas provenientes da Anemia Falciforme. A base do tratamento para esta patologia é por administração de opioides, que causam muitos efeitos adversos como: constipação, prurido, depressão respiratória e risco de dependência, além do alto índice de mortes associados ao uso dessa substância, o que preocupa os médicos e compromete o processo terapêutico. (32).

É sob esse cenário de complicações adversas que também estão inseridas as pessoas que apresentam dor neuropática crônica, patologia difícil de ser tratada e que a farmacoterapia disponível apresenta resultados insatisfatórios, e neste caso, a Cannabis Sativa já demonstrou bons resultados. (11,34,35).

No momento atual, o uso medicinal da Cannabis está presente em cerca de 50 nações ao redor do mundo. O primeiro país a permitir o uso dessa substância foi o Canadá que tornou legal o uso em 2001 apenas para fins medicinais, uso recreativo da planta foi liberado em 2018, porém o porte individual de mais de 30 gramas continua sendo crime. Nos EUA dos 50 Estados, 38 legalizaram a Cannabis medicinal e 16 permitem o uso recreativo. (36).

Além disso, na China, apesar de o uso adulto e medicinal da planta serem proibidos, o país tem grandes extensões de terras ocupadas com o cultivo de Cannabis porque, em 2010, o governo chinês liberou o cultivo do cânhamo industrial e em 2019, 30 empresas chinesas tinham autorização para o plantio. Em novembro de 2020, 12 delas, todas em Yunnan, estavam liberadas para extrair e exportar o canabidiol (CBD), levando-a exportar para Europa, EUA, Canadá, Japão e Coreia do Sul, além de outros países e regiões. (36).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso terapêutico de Canabidiol em janeiro de 2015 e desde então, mais de 800 médicos brasileiros já prescreveram a medicação e mais de 78 mil unidades de produtos à base da planta foram importados pelo país. (37).

Em Salvador, recentemente, foi sancionada a Lei nº 9.663 /2023 a qual permite a distribuição gratuita de medicamentos prescritos à base da Cannabis, que contenham em sua fórmula as substâncias Canabidiol (CBD) e/ou Tetrahydrocannabinol (THC), nas unidades de saúde pública municipal e privada, ou conveniada ao Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito do município de Salvador.(38)

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma Revisão Sistemática da literatura de acordo com o checklist da plataforma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analyses* (PRISMA). (39). A busca foi realizada de novembro de 2021 a dezembro de 2022.

O protocolo referente a esta revisão sistemática pode ser acessado através do site do PROSPERO (*International prospective of systematic reviews*) - <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, por meio do código: CRD42022361917.

Para seleção de artigos foram utilizadas as seguintes plataformas eletrônicas: PubMed, Scielo, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Medline. Para a estratégia de busca, foram aplicados descritores indexados através das ferramentas: Descritores em Ciências e Saúde e Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): Chronic Pain; Pain; Cannabis; Marijuana; Analgesic. Para as buscas, foram utilizados tanto os mesmos descritores como as mesmas combinações, sendo elas: Chronic Pain and / or Analgesic and / or Cannabis; Pain and / or Cannabis and / or Analgesic; Marijuana and / or Analgesic and / or Chronic Pain; Analgesic and / or Cannabis nas plataformas previamente citadas com os operadores lógicos booleanos “and” e “or”.

Outrossim, foi acionada plataforma RYYAN com o propósito de retirar duplicatas e seguir com a leitura de títulos dos ensaios clínicos selecionados. Foi realizada uma seleção às cegas dos títulos e resumos por dois avaliadores e os artigos selecionados em comum foram elencados para uma avaliação utilizando os critérios de elegibilidade.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos encontrados foram selecionados com base em seu título. Posteriormente foram realizadas leituras dos resumos, caso se adequasse às especificações, foi feita uma leitura completa, para verificar se o estudo poderia ser incluído ou não no trabalho. Com base nesta leitura foram incluídos ensaios clínicos e estudos de coorte retrospectivos, que utilizaram a cannabis para alívio de dores crônicas sem origem pré-estabelecida, com pessoas em idade superior a 18 anos, pertencentes a qualquer gênero.

Como critérios de exclusão, estudos realizados com pacientes que apresentaram dependência a substâncias psicoativas; algum tipo de psicose; utilização da cannabis em condições psiquiátricas, e para alívio de determinados sintomas quimioterápicos como: diarreia, náuseas e vômitos.

4.3 PROCEDIMENTOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos ensaios clínicos randomizados passou por dois revisores independentes e obedeceram aos seguintes passos:

- A. Aplicação da estratégia de busca em cada uma das bases de dados;
- B. Seleção dos artigos com títulos correspondentes a pergunta e inclusão dos títulos em uma planilha;
- C. Remoção das duplicatas;
- D. Dentre os artigos que permanecerem, foram lidos os resumos e retirados os artigos que não estivessem alinhados ao objetivo desta revisão;
- E. Dentre os artigos retidos para leitura completa, foi aplicado os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática.
- F. A amostra de cada revisor foi constituída pelos artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade.
- G. As amostras dos revisores foram confrontadas numa reunião consensual sobre a inclusão ou exclusão do estudo na amostra final, não houve discordância entre os avaliadores.
- H. Após esta reunião, a amostra foi finalizada para extração dos dados da pesquisa.

4.4 IDENTIFICAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCOS DE VIÉS

A fim de avaliar a qualidade dos estudos em questão, foi utilizada o checklist STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), o qual consiste em uma lista de verificação de 22 itens, que se relacionam com o título, resumo, introdução, métodos, resultados e seções de discussão dos artigos. São utilizadas 3 cores: verde, amarelo e vermelho e cada cor corresponde a respectiva pontuação: 1; 0,5 e 0 (TABELA 4). Este checklist foi utilizada para avaliar o estudo

observacional selecionado nesta revisão. Sendo assim, a pontuação máxima foi de 22 pontos. O estudo analisado adquiriu uma pontuação de 15,5 que corresponde a aproximadamente 70,5% da pontuação total, desse modo, está acima da média esperada de 50%, portanto, inserido nessa revisão (TABELA 5).

Além disso, para a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos selecionados, foi realizado o checklist CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) composto por 25 itens (TABELA 6). Nessa verificação, as marcações em verde, significam que o ensaio respondeu o item; em amarelo, foi respondido parcialmente; em vermelho, não foi respondido e apresentam as mesmas pontuações: 1; 0,5 e 0, respectivamente. Após submeter os estudos ao checklist, a nota média foi de 20,7 e desses, 2 ficaram com notas abaixo desse valor, sendo retirados do estudo.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para extração de dados dos ensaios clínicos randomizados, foi elaborada uma planilha que embasou a construção de tabela de resultados do estudo. Para preencher essa planilha foram extraídos os seguintes dados dos artigos: sexo; origem de dor crônica; idade, nível de dor; tempo de uso da substância; uso prévio de Cannabis; dependência ao uso de psicoativos.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

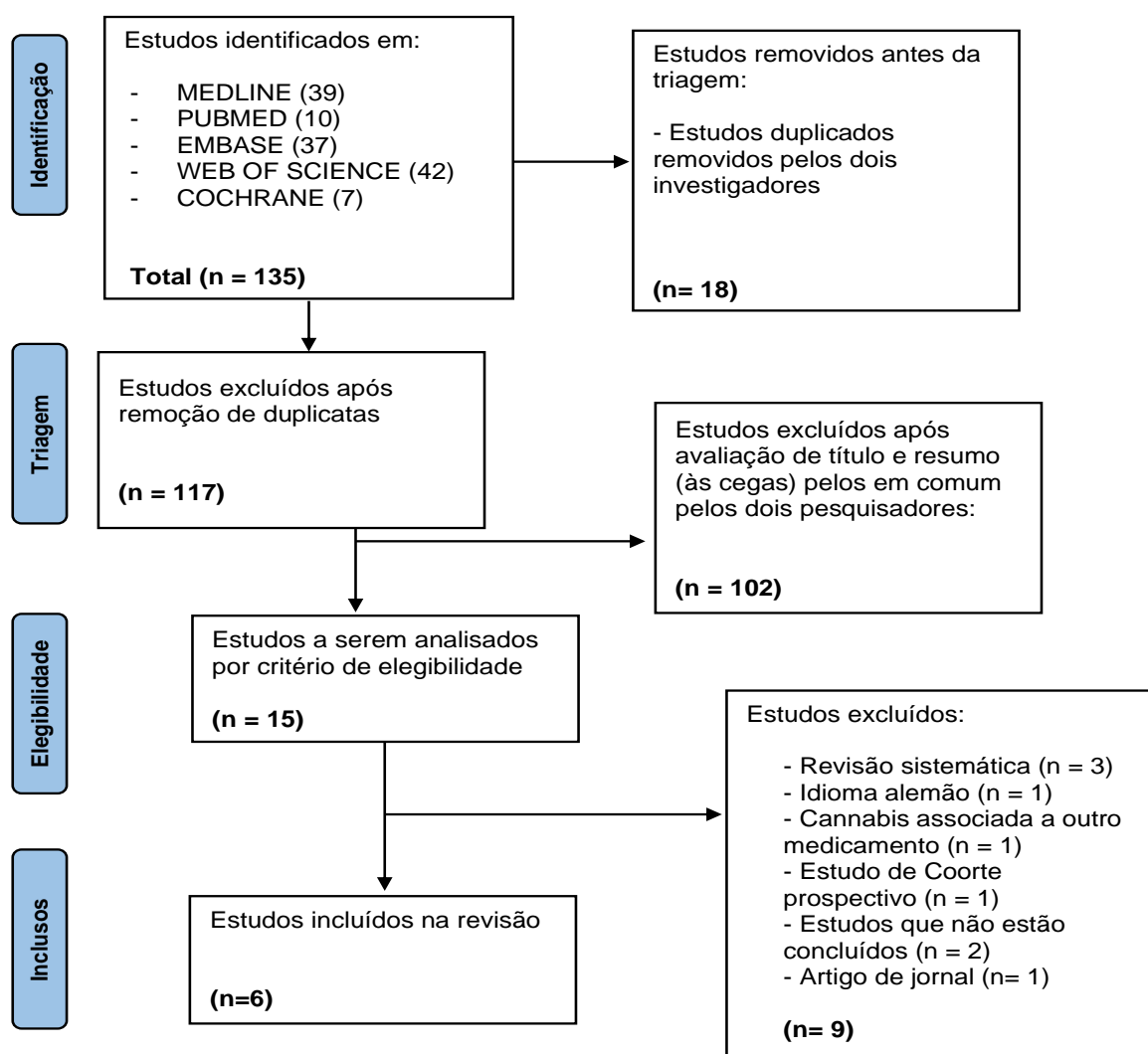
Conforme a RESOLUÇÃO Nº 519, DE 07 DE ABRIL DE 2016, Artigo 1º, parágrafo único, itens V e VI, não serão registradas nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP pesquisa com banco de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual; e pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão de literatura científica. Sendo assim este trabalho não demonstra riscos para a população, mesmo apresentando benefícios ao objetivar informar o que se sabe sobre os transtornos estudados associados.

5 RESULTADOS

Foram selecionadas nas bases de dados um total de 135 arquivos, sendo 39 reportados da plataforma Medline, 10 do PubMed, 37 do Embase, 42 da Web of Science e 7 da Cochrane Library.

Após essa primeira seleção, foram retirados 18 estudos repetidos e feita uma seleção, às cegas, de título e resumo por dois avaliadores. Destes, 15 apresentaram-se potencialmente elegíveis, em comum aos dois avaliadores, para a leitura completa. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram elegíveis para esta revisão. (Figura 1). A maioria dos estudos elegidos nesta revisão apresentou com resultados positivos em relação ao uso da Cannabis como método analgésico para dor crônica.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos



A maioria dos estudos selecionados, cerca de (83,3%) foram do tipo Ensaio Clínico Randomizado, apenas um Estudo Retrospectivo de Imagem Espelhada. Todos os estudos tiveram como objetivo relacionar o uso da Cannabis como método analgésico para dores crônicas, sendo elas: dor neuropática, fibromialgia, dor neuropática do HIV ou dores oncológicas e não oncológicas. (Tabela 1).

Dos 6 artigos selecionados, apenas um (16,67%), correspondente ao estudo realizado nos Países Baixos, que teve como objetivo explorar o grau farmacêutico da Cannabis na dor crônica em pacientes fibromiálgicos. Os pacientes foram divididos em grupos: o grupo placebo e mais outros três grupos em que se utilizou 3 medicamentos à base de Cannabis (Bedrocan, Bediol e Bedrolite). Neste trabalho, os autores concluíram que nenhum dos tratamentos realizados apresentou um efeito maior do que o placebo nos escores de dor espontânea ou respostas de dor por estimulação elétrica, embora mais indivíduos recebendo Bediol tenham apresentado 30% diminuição nos escores de dor em comparação com o grupo placebo. Além disso, foi constatado que o limiar de dor à pressão aumentou significativamente em pacientes tratados com Bedrocan e Bediol (medicações à base de Cannabis) (Tabela 1).

Os estudos realizados tanto no Canadá, Nova York (EUA) e em Florianópolis (Brasil) apresentaram resultados positivos em relação ao uso da Cannabis como método analgésico para as dores neuropáticas; oncológicas e não oncológicas e fibromialgia, respectivamente.

No estudo canadense os autores concluíram que a intensidade média da dor diária foi menor em potências de 9,4% de Cannabis do que em 0% dessa substância ($p=0,023$). No estudo americano, foi observado que após a terapia com a Cannabis, houve diminuição da dor paroxística, de 6.76 para 2.04 ($p<.0001$); dor superficial, de 4.20 para 1.30 ($p<.0001$); dor profunda de 5.87 para 2.03 ($p<.0001$) e a classificação desagradável declinou de "miserável" para "irritante".

O estudo brasileiro evidenciou uma redução estatisticamente significativa, passando de 75,5 para 30,5 ($p<0.001$) pontos nos escores médios do FIQ apresentando pelo grupo Cannabis. Além disso, os estudos do Canadá e Nova York revelaram outro benefício do uso da Cannabis, que foi a melhora da qualidade de vida

e dos escores de ansiedade e depressão dos participantes após o tratamento realizado (Tabela 1).

Os resultados deste estudo mostram a inclusão de 87 pacientes. Destes todos estão na idade adulta, sem distinção de sexo/ gênero/ orientação sexual; presença ou diagnóstico da dor crônica e uma duração de tempo em que as análises foram realizadas que variaram de 2 meses a no máximo 2 anos (Tabela 2).

Em relação a mensuração da dor e da qualidade de vida, foi identificado que dois estudos utilizaram a escala verbal de 0 – 10, sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor já sentida pelo paciente; um estudo utilizou a Escala de Avaliação (PQAS), outro estudo utilizou o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) e os demais um recorreu a Escala analógica visual (VAS) de 100 mm sendo representada como “sem dor” a 0 mm e “pior dor imaginável” a 100 mm; e o último a Escala Diferencial do Descritor (DDS) na qual utilizaram princípios da psicofísica para avaliação da dor. Nessa escala, é mostrado ao sujeito 12 descritores da intensidade da dor (dimensão sensorial) e outros 12 referentes ao desprazer causado pela dor (dimensão afetiva).

Já a qualidade de vida após o tratamento com a Cannabis foi analisada apenas em dois dos artigos selecionados, sendo eles o que utilizou a Cannabis de maneira fumada (Ware et al. 2010) e outro referente ao uso oral + inalada (Bellnier et al. 2018) (Tabela 3). Nesses estudos foi utilizado o *European Quality of Life 5 Dimension Questionnaire* (EQ-5D), um questionário em que é avaliado mobilidade, cuidado pessoal, atividades habituais, dor/ mal-estar e ansiedade/ depressão. No primeiro estudo citado anteriormente, apesar de ter relatado em sua conclusão de que não havia diferenças na qualidade de vida, foram notificadas algumas melhoras do referente questionário como: a diminuição da dor/mal-estar, a diminuição da ansiedade e depressão. Enquanto o outro artigo concluiu que houve sim, melhora da qualidade de vida do grupo que utilizou a Cannabis em relação ao grupo placebo.

Tabela 1 - Origem, local, título, objetivo, resultado, tipologia da dor e desenho do estudo, segundo autor/ano.

Autor (ano)	Local	Título	Objetivo	Resultados	TDC**	DE*
Ware et al. 2010 (40)	Canadá	Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial	Explorar a segurança e eficácia da Cannabis	Intensidade média diária da dor foi significativamente menor no grupo Cannabis. Além de melhora da dor/mal-estar, ansiedade e depressão nos escores de qualidade de vida EQ-5D ($p < 0,05$).	Neuropática	ECR
Bellnier et al. 2018 (41)	EUA	Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis	Investigar a eficácia da Cannabis Medicinal em pacientes que sofrem de dor crônica.	Diminuição das dores paroxística, superficial e profunda. A classificação desagradável declinou de "miserável" para "irritante" Melhora da qualidade de vida EQ-5D ($p < .0001$)	Oncológica e não oncológica	ER
Donk et al. 2019 (33)	Países baixos	An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia	Explorar o grau farmacêutico da Cannabis	Nenhum dos tratamentos teve um efeito maior do que o placebo nos escores de dor espontânea ou respostas de dor elétrica. O limiar de dor à pressão aumentou em pacientes tratados com Bedrocan e Bediol	Fibromialgia	ECR

Chaves et al. 2020 (10)	Brasil	Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia : A Randomized , Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	Determinar o benefício do óleo de cannabis rico em tetrahidrocannabinol (THC) sobre os sintomas e a qualidade de vida de pacientes com fibromialgia.	O grupo Cannabis apresentou redução significativa, nos pontos nos escores médios do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) (P < 0,001).	Fibromialgia	ECR
-------------------------	--------	---	--	--	--------------	-----

*DE = Desenho do estudo: ECR = Ensaio clínico randomizado; ER = Estudo retrospectivo;

**TDC = Tipo da dor crônica

Tabela 2 – Critérios de inclusão e exclusão, tamanho da amostra e duração do estudo, segundo autor/ano.

Autor/ano	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	N***	D#
Ware et al. 2010 (40)	Escore médio semanal de intensidade da dor maior que 4 numa escala visual de 10 cm. Funcionamento hepático e renal normais. Dor neuropática crônica causada por trauma ou cirurgia, com alodinia ou hiperalgesia	Doença cardíaca ou pulmonar. Gravidez ou amamentação. Dependência ou abuso de substâncias químicas. Histórico de doenças psicóticas	21	2
Bellnier et al. 2018 (41)	Pacientes encaminhados para a clínica devido a dor crônica e qualificado para uso de Cannabis medicinal.	Já ter passado 3 meses em tratamento com Cannabis medicinal. Gravidez ou amamentação	29	3
Donk et al. 2019 (33)	Pontuação ≥ 5 para a maior parte do dia. Diagnóstico positivo critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 2010.	Qualquer doença neurológica ou psiquiátrica. Estar usando fortes opioides ou outro remédio para dor com exceção de paracetamol e/ou ibuprofeno, benzodiazepínicos. Alergia ao medicamento do estudo; álcool ou abuso de drogas, uso recente de cannabis. Gravidez ou amamentação. Presença de outra síndrome que fibromialgia.	20	2,5
Chaves et al. 2020 (10)	Diagnóstico de FM (critérios ACR 2010). Presença de sintomas moderados a graves	Comorbidades orgânicas descompensadas. Risco de doenças psiquiátricas. Gravidez ou amamentação. Comprometimento cognitivo atual, moderado ou grave. Histórico de sensibilidade a canabinóides	17	2

** N = número de participantes incluídos no estudo;

D = duração do estudo em meses

Tabela 3 - Avaliação da qualidade de vida, escala de medição da dor e forma de administração da Cannabis, segundo autor/ano.

Autor /ano	Instrumentos de avaliação da qualidade de vida	Instrumentos de avaliação da dor	Forma de administração da Cannabis
Ware et al. 2010 (40)	EQ-5D	Escala de classificação numérica de 0 a 10 (0“sem dor” e 10 a “pior dor possível”)	Fumada
Bellnier et al. 2018 (41)	EQ-5D	Qualidade da Dor Escala de Avaliação (PQAS)	Oral e Inalada
Donk et al. 2019 (33)	Não avaliado	Escala de intensidade da dor verbal sendo de 0(não dor) a 10 (maior dor imaginável)	Inalada
Chaves et al. 2020 (10)	Não avaliado	Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ)	Óleo

Tabela 4 - Checklist STROBE

Item	Bellnier et al. 2018 (41)
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

Tabela 5 - Resultado de pontuação STROBE

Referência (ano)	Bellnier et al. 2018 (41)
Pontuação	15,5

Tabela 6 - Checklist CONSORT

Item	Abrams et al. 2007 (42)	Ellis et al. 2009 (43)	Ware et al. 2010 (40)	Donk et al. 2019 (33)	Chaves et al. 2020 (10)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					

Tabela 7 - Resultado de pontuação CONSORT

Referência (ano)	Abrams et al. 2007 (42)	Ellis et al. 2009 (43)	Ware et al. 2010 (40)	Donk et al. 2019 (33)	Chaves et al. 2020 (10)
Pontuação	18	20,5	21,5	22,5	21

6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática foi realizada a partir de quatro estudos com o objetivo de analisar a eficácia da utilização da Cannabis como método analgésico para dor crônica. Nela, foram selecionados três ensaios clínicos e um estudo retrospectivo de coorte. Todos utilizaram participantes adultos, os quais fizeram o uso da substância e a relacionaram com a melhora do quadro álgico. Em alguns casos, a melhora da qualidade de vida também foi destacada. Essa revisão busca, portanto, trazer o uso da Cannabis medicinal uma via alternativa para o tratamento da dor crônica.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos foram utilizados critérios de acordo com o tipo de desenho de cada um, sendo os critérios *Strobe* para um estudo de coorte, e o checklist *Consort* para os ensaios clínicos randomizados. (44,45). O desenho de coorte retrospectivo, realizado nos EUA, apesar de ter apresentado score acima da média do total de pontos, atingiu uma pontuação relativamente baixa quando comparada aos ensaios clínicos, contudo, isso não invalidou sua relevância para esta revisão.

Os resultados dos artigos demonstram que a Cannabis foi considerada eficaz na sua extensa maioria, com exceção apenas do ensaio clínico, realizado nos Países Baixos, no qual foram testados 3 medicamentos à base de Cannabis: Bedrocan, Bediol e Bedrolite. Nesse estudo, somente o Bediol, ao ser testado, apresentou um resultado analgésico mais positivo para alívio da dor nos indivíduos que o inalaram, além de ter sido o que apresentou menos efeitos adversos. Desse modo, ainda que os outros não evidenciam resposta analgésica, um dos derivados testados foi efetivo. (33).

Muito embora os estudos estivessem investigando a mesma substância e seu possível poder analgésico eles diferiram bastante quanto ao tipo de dor crônica (oncológica e não oncológica, neuropática e fibromiálgica) e quanto as formas de administração (fumada, oral, inalada e em óleo). Essa variedade pode ser entendida como ponto bastante positivo, destacando o amplo potencial de alcance analgésico da Cannabis, além de várias formas de ser produzida e utilizada. Contudo, em relação ao uso de maneira fumada, ainda que no estudo canadense não tivesse sido evidenciado efeitos pulmonares complicadores, relata que a tosse foi um dos efeitos adversos. (40).

Já no estudo de coorte retrospectivo em que a substância foi administrada de duas formas oral/inalatória, as observações foram diferentes. Segundo os autores, a Cannabis utilizada de maneira fumada refere-se ao consumo direto da combustão da planta e inalação da fumaça produzida nesse processo, enquanto a vaporização (utilizada no estudo) é um método de fornecer a substância inalada enquanto diminui o número de subprodutos tóxicos produzidos pela combustão. Nesse estudo, diferentemente do anterior, não foi relatado tosse como efeitos adversos. (41). Nesses casos, independentemente da ausência de consequências nocivas registrados nos estudos em questão, deveriam ter sido realizadas pesquisas mais aprofundadas a respeito da probabilidade de danos mais severos do uso a longo prazo, visto que são substâncias que perpassam pelo sistema respiratório.

Por outro lado, ainda sobre os possíveis efeitos adversos, esta revisão enfatiza que o estudo que mais apresentou uma tendência a aceitabilidade e, sobretudo, um futuro mais promissor, foi aquele cujo óleo da Cannabis foi utilizado como modo de administração medicamentosa. Assim, como é descrito no próprio estudo, esse formato apresenta uma origem mais natural (extrato integral da Cannabis), além de ter sido observada uma redução extremamente significativa no FIQ, nos efeitos adversos intoleráveis e nas taxas de abandono do tratamento, quando comparado com a terapia alopática. (10). Inclusive, vale ressaltar, que o uso de administrar a Cannabis desta forma, já é bem evidenciada no uso terapêutico para tratar doenças como epilepsia, Alzheimer, insônia, sintomas relacionados ao câncer, assim como, para amenizar náuseas e vômitos e estimular apetite. (4,6,46,47).

Além disso, outro ponto de destaque observado no estudo de coorte retrospectivo, foi que ele evidenciou uma diminuição significativa no consumo de opioides por uma pequena amostra. (41). A evidência clínica e estatisticamente significativa de uma associação entre uso de Cannabis medicinal e cessação da prescrição/uso de opioides, apesar de ainda necessitar de mais investigações, se faz presente em alguns estudos, o que pode vir a torná-la potencial alternativa de tratamento aos opioides prescritos para o tratamento da dor crônica, não só favorecendo alívio do quadro algico, mas também na melhora da qualidade de vida dos sujeitos tratados. (26,48)

A limitação da presente revisão foi a pequena quantidade de participantes distribuídas nos diferentes estudos, o que pode vir a demonstrar falta ou limitação de

recurso, além de uma baixa adesão de pessoas com dor crônica nos tratamentos propostos com o uso da Cannabis. Desta forma, há falta de generalização dos dados extraídos, significando baixa validade externa dos resultados apresentados.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão descreveu o potencial efeito da Cannabis como método analgésico para indivíduos que sofrem de dor crônica. Dos estudos selecionados todos apresentaram resultados positivos ao uso dessa substância com finalidade analgésica, e a maioria relatou efeitos adversos de baixíssima relevância, o que torna essa uma questão bastante promissora no momento em que se discute no mundo a dependência ao uso dos opioides e seus efeitos nocivos ao organismo.

A qualidade metodológica dos artigos selecionados apresentou uma relevância considerável, entretanto a generalização dos achados desta revisão ficou relativamente comprometida, visto que foram utilizadas amostras pequenas. Mesmo assim, acredito que esses estudos estão abrindo caminhos novos e promissores para Cannabis para alívio da dor como já pode ser observado no tempo atual.

8 REFERÊNCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Vol. 161, Pain. NLM (Medline); 2020. p. 1976–82.
2. Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical Cannabis for Older Patients. Vol. 36, Drugs and Aging. Springer International Publishing; 2019. p. 39–51.
3. Sznitman SR, Vulfsons S, Meiri D, Weinstein G. Medical cannabis and insomnia in older adults with chronic pain: A cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Dec 1;10(4):415–20.
4. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. Vol. 6, Drug Testing and Analysis. 2014. p. 24–30.
5. Araújo E, Resumo C. Revisão de literatura-Literature review A história da maconha no Brasil The history of marihuana in Brazil.
6. Medeiros FC, Soares PB, Jesus RA de, Teixeira DG, Alexandre MM, Zardeto-Sabec G. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(6):41510–23.
7. Canábis-Medicinal-na-Neurologia-Clínica_-Uma-Nuvem-de-Incertezas.
8. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006 Jan;45(1):50–2.
9. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *Journal of Pain*. 2015 Jul 1;16(7):616–27.
10. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine (United States)*. 2020;21(10):2212–8.
11. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: A clinical review. Vol. 313, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 2474–83.
12. Blanken TF, Benjamins JS, Borsboom D, Vermunt JK, Paquola C, Ramautar J, et al. Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb 1;6(2):151–63.
13. Organização Mundial de Saúde [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/pt/publications/m>

14. Brasil sem dor [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://sbed.org.br/institucional/projeto-brasil-sem-dor/>
15. Almeida Matos M, li IL, Sá K, João AD. Katia Sá I Abrahão Fontes Baptista I Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia Prevalence of chronic pain and associated factors in the population of Salvador, Bahia RESUMO. Vol. 43, Rev Saúde Pública. 2009.
16. Silverthorn DU. Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada. 7a ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. 1–963 p.
17. Koeppen BM, Stanton BA. Berne e Levy - Fisiologia. 7a ed. GEN Guanabara Koogan; 2018. 1–880 p.
18. Preston RR, Wilson TE. Fisiologia Ilustrada. 1a ed. Artmed; 2014. 1–528 p.
19. Mourão CA, Abramov DM. Fisiologia Humana . 2a ed. 2021. 1–368 p.
20. Menezes J. Dor: definição, fisiologia, classificação e manejo do paciente [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://www.sanarmed.com/dor-definicao-fisiologia-classificacao-e-manejo-do-paciente-colunistas>
21. Sallum AMC, Maioli Garcia D, Sanches M. Artigo de Revisão Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura.
22. Dor aguda versus dor crônica [Internet]. [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes>
23. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. Vol. 2017, Neural Plasticity. Hindawi Limited; 2017.
24. Katz N. Proceedings from the Roundtable on “The Role of Coxibs in Successful Pain Management” The Impact of Pain Management on Quality of Life. Vol. 24, S38 Journal of Pain and Symptom Management. 2002.
25. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. J Pain Symptom Manage. 2010 Feb;39(2):167–79.
26. Capano A, Weaver R, Burkman E. 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. 2020 Jan 2;132(1):56–61.
27. Bannon S, Greenberg J, Mace RA, Locascio JJ, Vranceanu AM. The role of social isolation in physical and emotional outcomes among patients with chronic pain. Gen Hosp Psychiatry. 2021 Mar 1;69:50–4.

28. Rodrigues Da Silva J, Ferrabone LG, Bett K, Domeneghini L, Delatorre C, Luzia P, et al. SECRETÁRIO DA SAÚDE GERÊNCIA DE GESTÃO ESTRATÉGICA E ARTICULAÇÃO DA REDE EM SAÚDE GERÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E LABORATÓRIO MUNICIPAL COORDENAÇÃO DO NÚCLEO DE APOIO ÀS REDES DE ATENÇÃO À SAÚDE.
29. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017.
30. zuardi2006.
31. Mahvan TD, Hilaire ML, Mann A, Brown A, Linn B, Gardner T, et al. Marijuana Use in the Elderly: Implications and Considerations. Vol. 32. 2017.
32. Abrams DI, Couey P, Dixit N, Sagi V, Hagar W, Vichinsky E, et al. Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults with Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Jul 17;3(7).
33. Van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, Van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. Pain. 2019;160(4):860–9.
34. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain. 2010 Sep;150(3):573–81.
35. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. Journal of Pain. 2013 Feb;14(2):136–48.
36. Cannabis Medicinal no mundo: quatro países promissores [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://thegreenhub.com.br/cannabis-medicinal-no-mundo-quatro-paises-promissores/>
37. Letícia Mori. Como o uso de maconha medicinal tem crescido no Brasil [Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-44283537>
38. Diário Oficial do Município [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 8]. p. 1–33. Available from: <http://www.dom.salvador.ba.gov.br/>
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.
40. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. CMAJ Canadian Medical Association Journal. 2010 Oct 5;182(14).

41. Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *Mental Health Clinician*. 2018 May 1;8(3):110–5.
42. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 Feb;68(7):515–21.
43. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, Van Den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: A randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb;34(3):672–80.
44. CONSORT [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <http://www.consort-statement.org/statement/revisedstatement.htm>
45. STROBE [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/>
46. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*. 2020 Feb 1;75:18–22.
47. Silva AKS da, Vasconcelos TCL de. Uso medicinal da cannabis no tratamento da epilepsia. *Research, Society and Development*. 2022 Jun 14;11(8):e17811830471.
48. Vigil JM, Stith SS, Adams IM, Reeve AP. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. *PLoS One*. 2017 Nov 1;12(11).