

Artigo de revisão

Perspectivas do uso de canabinoides e seus benefícios no tratamento da dor crônica

Perspectives on the use of cannabinoids and their benefits in the treatment of chronic pain

**Camila Brasil Barbosa¹, Isabelle Freiman Vieira Santos¹, Maria Fernanda Kezen Leite Mansur¹,
Anderson Nunes Teixeira²**

1 Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

2 Professor do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Autor correspondente: : Isabelle Freiman Vieira Santos

Contato: isabellefvfsantos@gmail.com

Palavras-chave:

Canabidiol.
Canabinoides.
Dor Crônica.
Endocannabinoides.

Keywords:

Cannabidiol.
Cannabinoids.
Chronic Pain.
Endocannabinoids.

RESUMO

A dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. Quando persiste por mais de 90 dias, é considerada uma dor crônica (DC) e se torna uma doença. O efeito dos canabinoides na modulação da dor apresenta melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DC, visto que o manejo dessa condição é comumente realizado por opioides, que podem levar à ocorrência de dependência, abstinência, tolerância e efeitos adversos. Nesse cenário, o presente estudo visa enfatizar os benefícios da terapia com canabinoides no tratamento da DC, por meio de uma revisão narrativa. Como resultado, pode-se afirmar que os fitocannabinoides se ligam aos receptores do sistema endocanabinoide e atuam como moduladores da dor por ação analgésica em estados inflamatórios e de hiperalgesia, minimizando respostas aos estímulos nocivos em aspecto comportamental e neurofisiológico. Visando a terapêutica das DCs refratárias ao tratamento convencional, o uso dos canabinoides se apresenta como uma estratégia promissora, pois são capazes de atuar no alívio da dor e contribuir com a redução dos efeitos adversos associados ao uso de opioides conforme demonstrado em estudos.

ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated, or similar to that associated, with actual or potential tissue damage. When it persists for more than 90 days, it is considered chronic pain (CD) and becomes a disease. The effect of cannabinoids on pain modulation improves the quality of life of patients with CD, since the management of this condition is commonly carried out using opioids, which can lead to the occurrence of dependence, withdrawal, tolerance and adverse effects. In this scenario, the present study aims to emphasize the benefits of cannabinoid therapy in the treatment of CD, through a narrative review. As a result, it can be stated that phytocannabinoids bind to receptors of the endocannabinoid system and act as pain modulators, through analgesic action in inflammatory and hyperalgesia states, minimizing responses to harmful stimuli in behavioral and neurophysiological aspects. Aiming to treat CDs refractory to conventional treatment, the use of cannabinoids presents itself as a promising strategy, as they are capable of relieving pain and contributing to the reduction of adverse effects associated with the use of opioids, as demonstrated through studies.

Recebido em:

22/03/2024

Aprovado em:

24/04/2024

Publicado em:

28/06/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

Conforme descrito pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*)¹, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. Além disso, é caracterizada como uma função vital de proteção do corpo humano, quando em situação aguda, capaz de evitar o agravamento de uma lesão recente².

Quando a dor persiste por mais de 90 dias, é considerada uma dor crônica (DC). Assim, enquanto a dor aguda é fisiológica, protetora e melhora espontaneamente quando a lesão tecidual estiver cicatrizada, a DC perde essa função e se transforma, por si só, em uma doença, podendo ainda ser independente do evento causal, sem apresentar correlação de intensidade com seu agente causador³. Considera-se essa análise de grande importância, a fim de se obter a conduta mais eficaz para o seu tratamento⁴.

A DC está entre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) que mais causam limitação ao paciente, bem como custo aos sistemas de saúde, uma vez que gera impactos negativos na qualidade de vida do indivíduo, com sérias consequências para seu desenvolvimento social e pessoal⁵. Ressalta-se, ainda, que a sua prevalência em adultos no Brasil é de aproximadamente 40%⁶.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tratamento farmacológico para a DC é composto por dois protocolos: visando à atuação em dores crônicas nociceptivas e mistas, tem-se a forma escalonada incluindo analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides; enquanto para o tratamento das dores neuropáticas, considera-se o uso de antidepressivos tricíclicos (ADT) e antiepilépticos, sendo os opióides reservados aos casos refratários⁷.

Apesar do manejo da DC ser comumente realizado exclusivamente a partir do uso de medicamentos analgésicos, principalmente os opióides, a administração dessa classe farmacológica a

longo prazo pode proporcionar inúmeros problemas à saúde do paciente, como a dependência, o desenvolvimento de tolerância e a síndrome de abstinência, além de elevar o risco de ocorrência de efeitos adversos⁸.

Nesse cenário, a descoberta do sistema endocanabinoide (SEC), em meados da década de 1990, e seus efeitos orgânicos na modulação da dor representou uma fonte de possibilidades medicamentosas com grande potencial de melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com DC⁹. Sua distribuição no sistema nervoso periférico e central é ampla e, entre suas inúmeras funções, esse sistema está ligado a atividades regulatórias fisiológicas que afetam, além da nocicepção, a memória, o apetite, o sistema imunológico, a inflamação, o ciclo do sono e vigília, a termogênese, a função cardiovascular, o metabolismo, a plasticidade sináptica, bem como a regulação do estresse e emoção^{10, 11}.

De acordo com Santiago e Lima¹¹ (2023), o uso da *cannabis* medicinal é histórico e seus efeitos terapêuticos são resultado da interação dos fitocanabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* L.: delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), os quais atuam no sistema endocanabinoide, reduzindo a nocicepção e a frequência da sintomatologia.

Enquanto o THC é psicoativo, com características de proporcionar euforia, ação antiemética, analgésica e alucinógena, o CBD é depressor, anti-convulsivante e ansiolítico, com propriedades antipsicóticas e anti-inflamatórias⁹. Assim, o CBD apresenta a capacidade de interagir com os receptores endógenos presentes no sistema endocanabinoide, reduzindo a excitabilidade neuronal, gerando efeito analgésico e sendo um potencial composto aplicável como adjuvante na manutenção da DC, além de proporcionar ação terapêutica em quadros de psicose, depressão, epilepsia e inflamação¹².

Diante disso, o presente trabalho teve como finalidade evidenciar os possíveis benefícios e a eficácia do uso terapêutico dos canabinoides no tratamento da dor crônica, a partir de uma revisão bibliográfica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa referente à eficácia do uso de canabinoides para o tratamento da dor crônica. Para este estudo, o levantamento da bibliografia foi realizado entre os meses de dezembro de 2023 a janeiro de 2024, baseado em artigos científicos, utilizando as bases de dados do Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: Canabinoides, Dor Crônica, Canabidiol, Endocanabinoides. Os critérios de inclusão foram artigos com texto completo, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, abrangendo os anos de 2000 a 2024. Enquanto isso, os critérios de exclusão foram trabalhos repetidos e que não apresentassem relação com o objetivo de promover uma visão geral sobre a influência da terapia com canabinoides e suas implicações na dor crônica. Dentro do considerado, foram selecionados nove estudos, baseados em ensaios pré-clínicos e clínicos, para o desenvolvimento dos resultados e discussão da temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sistema endocanabinoide

O SEC é um sistema neuromodulador que desempenha papel crucial no desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico, na plasticidade sináptica e na resposta a estímulos nocivos endógenos e ambientais. É essencial compreendê-lo, visando à utilização da *Cannabis sativa* no tratamento de dores crônicas e neuropáticas. Ele é composto pelos receptores de canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), pelos ligantes endógenos (endocanabinoides) e as enzimas que regulam a síntese e degradação dos endocanabinoides^{13, 14}.

Os receptores canabinoides localizam-se nos três distintos níveis de processamento da dor, sendo eles: a periferia, a medula espinhal e o nível supraespinhal¹⁵. Receptores CB1 encontram-

-se abundantemente no sistema nervoso central, sendo responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides¹⁴. Estão presentes nos gânglios da base, cerebelo e hipocampo, regiões que podem mediar os efeitos que afetam funções cognitivas, dor, memória de curto prazo, controle de coordenação motora, hipotermia e hiperfagia. Além disso, são também encontrados na medula espinhal, gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrointestinal¹⁶.

Em contrapartida, os receptores CB2 apresentam-se majoritariamente no sistema nervoso periférico e estão mais associados às células do sistema imunológico, exercendo efeitos na inflamação e dor¹³. Eles se relacionam com células T, células B, e células microgliais ativadas¹⁷.

É importante ressaltar que, além de atuarem nos receptores CB1 e CB2, os canabinoides podem modular a dor através da interação com receptores de serotonina, opioides, acetilcolina, glicina, GABAA (ácido gama-aminobutírico) e com circuitos endógenos maiores de dor, como endorfina/enkefalina, subfamília de canais de cátiões vaniloides/transitórios V (TRPV) e sistema inflamatório^{11, 18}.

Os canabinoides são divididos em três tipos: endógenos (endocanabinoides), fitocanabinoides (derivados da *Cannabis sativa*) e sintéticos. Os endocanabinoides são substâncias naturais, representadas pela anandamida (N-araquidonoiletanolamina) e pelo 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Enquanto a anandamida é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, e exerce sua ação no início da dor, o 2-AG é um agonista total desses receptores e desempenha seu papel na resolução da dor¹⁹. No entanto, apesar de ser um agonista parcial, a anandamida tem uma seletividade e afinidade maior ao CB1 do que comparado ao 2-AG, tornando-a, provavelmente, o ligante primário dos receptores canabinoides¹⁸. Ainda em relação aos constituintes do SEC, também há as enzimas responsáveis pela produção, transporte

e degradação dos endocanabinoides, sendo elas: DAGL, FAAH, e MAGL²⁰.

Os endocanabinoides atuam como mensageiros retrógrados, visto que são produzidos nos neurônios pós-sinápticos e atuam nos CB1 e CB2 pré-sinápticos, de forma autócrina e parácrina. Além disso, são produzidos sob demanda, diferentemente dos neurotransmissores clássicos, que são sintetizados e armazenados em vesículas sinápticas²¹. Existem diversas circunstâncias para a síntese dos endocanabinoides e as principais são: a partir do aumento da concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}), que ocorre por despolarização neuronal ou mobilização dos depósitos intracelulares; ou por uma ativação enzimática direta pela proteína Gq²². Após a síntese, a anandamida e o 2-AG são transportados através das membranas neuronais por um processo de difusão facilitada mediada por transportadores e ligam-se por afinidade aos receptores CB1 e CB2²¹.

Os receptores canabinoides são metabotrópicos, ou seja, estão acoplados a proteínas G. Ligam-se fundamentalmente a proteínas Gi, embora também interajam com proteínas Gs ou Gq pontualmente²³.

A ativação de receptores CB1 centrais resulta em: 1) Inibição da adenilciclase, seguida de uma diminuição da síntese de AMPc intracelular e consequente diminuição da atividade da proteína quinase A (PKA), com redução da fosforilação de canais de K^+ e aumento da saída de K^+ dos terminais pré sinápticos; 2) Inibição dos canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem; 3) Ativação dos canais GIRK (proteína G-gated para dentro do retificador K^+), o que aumenta ainda mais a saída de K^+ . Como consequência, temos uma hiperpolarização neuronal e diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios^{23, 24}. Além disso, o bloqueio dos canais de Ca^{2+} reduz a exocitose do glutamato e substância P, neurotransmissores envolvidos na cronificação da dor²³. Enquanto isso, na periferia, a ativação de CB1 controla a transdução de estímulos nociceptivos¹⁹.

No que diz respeito aos receptores CB2,

como previamente mencionado, sabe-se que desempenham um papel importante na função imunológica, na inflamação e modulação da dor, principalmente em estados de alodinia e hiperalgesia. De maneira semelhante ao que ocorre em CB1, quando CB2 é ativado a proteína Gi promove uma inibição da adenilciclase, o que ativa a cascata da MAPK. Na microglia, dentro do sistema nervoso, a presença desses receptores explicam o papel dos canabinoides na modulação da dor crônica de origem neuropática. Além disso, agonistas seletivos de CB2 suprimem a atividade neuronal no corno dorsal através da diminuição da atividade da fibra. Já na periferia, o CB2 promove uma redução na liberação de citocinas pró-inflamatórias e dos fatores algio gênicos relacionados à transmissão e modulação da dor¹⁶.

Após sua atuação, os endocanabinoides passam pelo processo de recaptção neuronal e, posteriormente, são inativados. A anandamida é convertida em ácido araquidônico e etanolamina pela FAAH, enquanto o 2-AG, através da ação enzimática da MAGL, é degradado em ácido araquidônico e glicerol. Esse processo de degradação ocorre tanto de forma pré-sináptica (2-AG), quanto pós-sináptica (anandamida), destacando a regulação da atividade da FAAH e da MAGL como alvos farmacológicos cruciais. O canabidiol, fitocanabinoide presente em altas quantidades na *Cannabis sativa*, é um inibidor da FAAH e da recaptção de anandamida, portanto, maximizam sua duração e ação na fenda sináptica, potencializando seu efeito analgésico²⁵.

De acordo com Narouze¹⁹ (2021), estímulos nociceptivos desencadeiam um aumento na liberação de endocanabinoides, resultando em efeitos de modulação da dor, que pode ocorrer a nível periférico, espinal e supraespinal.

Na periferia, os endocanabinoides agem nos receptores CB1, presentes nos terminais aferentes sensitivos, impedindo o fenômeno de transdução decorrente dos estímulos nociceptivos. Por outro lado, os receptores CB2, presentes tanto nas células imunes quanto nos queratinóci-

tos, influenciam na liberação de endorfinas, agindo nos receptores opioides dos neurônios aferentes primários, inibindo a nocicepção^{19, 26}.

A nível espinal, a presença de receptores CB1 nos gânglios da raiz dorsal e nos terminais nociceptivos do corno dorsal, inibe a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor. Já os receptores CB2 modulam as respostas imunes centrais e exercem efeitos antinociceptivos¹⁶.

Em relação aos níveis supraespinhais, os receptores CB1 inibem a transmissão nociceptiva ascendente, especialmente no tálamo e no tronco cerebral, além de alterar a interpretação subjetiva da dor através da modulação da atividade neuronal na amígdala e nas áreas corticais. Também atuam promovendo a inibição da liberação do GABA na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e núcleos do rafe, levando a ativação da via inibitória descendente da dor^{18, 19}. Esses mecanismos sugerem que os canabinoides têm a capacidade de suprimir a transmissão nociceptiva, confirmando sua ação analgésica na dor crônica¹³.

Fitocanabinoides na modulação da dor

Os fitocanabinoides, THC e CBD, são derivados da *Cannabis sativa* e, por serem substâncias lipofílicas, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, se ligando aos receptores presentes no sistema nervoso central e periférico, atuando como moduladores da dor, através de efeitos analgésicos principalmente em estados inflamatórios e de hiperalgesia¹⁸.

Essas substâncias apresentam, entre outros efeitos, alta capacidade e potência de minimizar as respostas aos estímulos dolorosos tanto em aspecto comportamental como neurofisiológico. Isso é possível, já que possuem eficácia suficiente para inibir os neurônios de faixa dinâmica ampla (WDR) e os neurônios específicos para nocicepção, além de realizarem a supressão do efeito *windup* e atuação nos neurônios talâmicos e medulares com o objetivo de modular as vias descendentes da dor²⁷.

O THC, análogo do endocanabinoide anandamida, é considerado o responsável pela maior parte das ações farmacológicas da *cannabis*, como: atividade analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, antipruriginosa, broncodilatadora, antiespasmódica e como relaxante muscular, além de exercer atividades psicoativas e na memória. Ele atua como agonista parcial tanto de CB1, quanto de CB2, sendo sua ação antinociceptiva mediada principalmente pelo primeiro, através da ativação de níveis supraespinhais e vias descendentes serotoninérgicas e noradrenérgicas, as quais modulam a dor²⁸.

Essa substância também possui a capacidade de atuar como modulador alostérico positivo dos receptores opioides, o que sugere o envolvimento desses receptores no efeito antinociceptivo. Além disso, a analgesia provocada pelo THC tem seu mecanismo central, o qual é explicado a partir da posição fronto-límbica estabelecida pelos receptores canabinoides. Pode-se concluir que o THC é capaz de reduzir o desconforto apresentado pela dor, mas não a intensidade contínua e a hiperalgesia²⁸.

Já o CBD é conhecido como o análogo não psicoativo do THC e está presente em altas concentrações na *Cannabis sativa*. Dentre as inúmeras atividades realizadas por esse canabinoide, pode-se destacar ações anticonvulsivantes, ansiolíticas, analgésicas e anti-inflamatórias, sem apresentar o efeito psicoativo do THC. Ressalta-se que o CBD é capaz de atuar sinergicamente com o THC, melhorando a sua tolerabilidade e segurança, minimizando a possibilidade de ocorrência de efeitos psicoativos negativos e outros efeitos adversos, como ansiedade, taquicardia e sedação¹⁸.

Esse canabinoide possui ação por meio de inúmeros mecanismos, os quais resultam na supressão da excitabilidade neuronal e da percepção da dor²⁹. Uma vez que possui pouca afinidade por receptores CB1 e CB2, atua em distintos alvos, incluindo receptores acoplados à proteína G não canabinoides (por exemplo, receptores serotoninérgicos), canais iônicos (TRPV1, TRPA1, receptores de glicina e outros) e PPAR. Além disso, o CBD

exacerba os efeitos da anandamida no SEC através da inibição da FAAH e, consequentemente, de sua hidrólise, além da inibição de sua recaptação¹⁹.

O impacto dos canabinoides no tratamento da dor crônica

A partir dos conhecimentos relacionados ao sistema endocanabinoide e da possibilidade de atuação dos fitocanabinoides na modulação algica, estudos pré-clínicos e clínicos têm buscado aplicações práticas do uso dessas substâncias para o tratamento da dor crônica, bem como suas implicações na qualidade de vida dos pacientes.

A análise dos estudos pré-clínicos demonstra valor na explicação dos mecanismos da substância e identifica os seus impactos. Experimentos comportamentais mostraram evidências significativas da eficácia dos canabinoides em termos de efeitos analgésicos, especialmente em modelos de inflamação crônica e neuropática, nas quais essas substâncias atuam através da inibição da degranulação de mastócitos e a migração de neutrófilos, ativando os receptores CB2, resultando na diminuição do quadro inflamatório e estado de dor crônica³⁰.

Uma revisão sistemática recente, com uma meta-análise de 17 estudos pré-clínicos, considera relevante o papel dos canabinoides no tratamento da dor crônica, enxaquecas e dores de cabeça³¹. Foi evidenciada a ação sinérgica da coadministração de opioides e canabinoides no alívio dessas dores, resultando em redução de 3,6 vezes na dose efetiva de morfina administrada com THC, em comparação com a dose da morfina sozinha³².

A partir de uma análise observacional de 1.321 pacientes com dores crônicas, entre elas: dor nas costas, enxaqueca, fibromialgia, doença de Crohn, osteoartrite e artrite reumatóide, um total de 80% deles informaram substituir o uso de opioides e benzodiazepínicos pela *cannabis* medicinal, relatando menores efeitos colaterais e alívio dos sintomas. Assim, foi possível apresentar resultados que confirmam estudos clínicos anteriores,

sugerindo que a *cannabis* pode ser um analgésico eficaz e um potencial substituto ao opioide³³. Essa observação também foi feita em um outro estudo, onde 53,2% dos 97 pacientes com dor crônica em uso de opioides relataram melhora na analgesia e redução do uso de opioides, após o uso de canabidiol puro, durante 8 semanas. Nesse cenário, sabendo que o uso constante de opioides pode levar a diversos efeitos adversos como a constipação, retenção urinária e depressão respiratória, a abordagem com o canabidiol também se torna uma perspectiva de redução do uso destes medicamentos evitando, portanto, tais efeitos³⁴.

Foi demonstrado, por meio de uma outra revisão sistemática, que os canabinoides não apenas transmitem uma melhora subjetiva na percepção da dor, mas também fornecem alívio sintomático, particularmente em relação a distúrbios do sono, distúrbios do apetite e náuseas. Segundo os relatórios dos pacientes, eles também melhoram a capacidade de foco e funcionamento geral³⁵.

Uma meta-análise com 32 ensaios clínicos randomizados, incluindo 5.174 pacientes, discutiram o uso de *cannabis* medicinal e canabinoides na dor crônica não relacionada ao câncer e relacionada ao câncer. O estudo demonstrou que os pacientes apresentaram mais de 30% de redução da dor com a substância, em comparação com placebo, além de melhora de funcionamento físico³⁶.

Ainda nesse cenário, ressalta-se a importância e eficácia da *cannabis* em pacientes com câncer avançado, os quais, frequentemente, enfrentam dificuldades com a terapia convencional de opioides. A partir desse desafio clínico significativo, foi realizado um estudo com pacientes oncológicos graves ao longo de um período de 24 semanas, de modo randomizado, duplo-cego. A pesquisa envolveu a análise de 91 indivíduos que receberam nabiximols inalatórios (medicamento sintético, a base de *cannabis*) em doses baixas. Ao término do estudo, esses pacientes apresentaram uma melhora de 26% na dor e na qualidade do sono em comparação com seus níveis basais, destacando o papel dos canabinoides como anal-

gésicos promissores para pacientes com câncer. Além disso, sabe-se que os distúrbios do sono são frequentes nesses indivíduos e essa melhoria observada pôde resultar em benefícios substanciais para essa população quando tratada com o medicamento em questão³⁷.

Um estudo observacional com pacientes em cuidados paliativos demonstrou que a utilização da *cannabis*, para terapêutica da dor crônica, tem como objetivo reduzir o sofrimento humano e, ao mesmo tempo, promover melhorias no bem-estar e na funcionalidade do indivíduo, visto que a maioria dos pacientes relatou alívio dos sintomas como insônia, ansiedade, náusea e dores³⁸.

Vale destacar que, entre as doenças associadas às dores crônicas, observa-se uma maior prevalência da utilização dos canabinoides no tratamento da esclerose múltipla. Um estudo investigou o uso da *cannabis* em formulação de *spray*, durante 4 semanas, resultando em uma redução da intensidade da dor em mais de 50% dos pacientes. Além disso, foi relatada uma melhora significativa no controle da bexiga, espasmos musculares e espasticidade, sintomas frequentes da doença³⁹.

Diante do exposto, o uso dos canabinoides vem sendo indicado para o tratamento das DCs de diferentes etiologias, como enxaquecas, dores neuropáticas associadas a fibromialgia, artrite reumatoide, esclerose múltipla, neuropatias periféricas e dores de origem oncológica refratárias ao tratamento convencional⁴⁰. Além disso, considera-se a combinação de agentes canabinoides e opioides como uma abordagem promissora, devido ao sinergismo farmacológico entre essas substâncias e interação entre os sistemas, o que leva a potencialização dos efeitos analgésicos, resultando na redução de doses utilizadas sem prejuízo do efeito terapêutico¹.

Conclui-se, portanto, que embora as terapias baseadas em canabinoides e seus estudos ainda sejam muito recentes, há uma relevante influência positiva do seu uso como tratamento analgésico adjuvante na manutenção da DC,

visto que um número crescente de ensaios clínicos e pré-clínicos apoiam e comprovam a sua eficácia. Assim, visando a terapêutica das DCs refratárias ou de reduzida resposta ao tratamento convencional, o uso dos canabinoides apresenta-se como uma opção satisfatória, uma vez que são capazes de atuar no alívio da dor, bem como nos seus sintomas associados, melhorando a qualidade de vida do paciente e contribuindo com a redução dos efeitos adversos em decorrência do uso de opioides.

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. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Silva HKC, Lourenco RF. Cannabinoid therapy within the Unified Health System, perspectives in relation to pain treatment. *BrJP*. 2023;6.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
4. DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JOD, Correia LMF, Oliveira CMD, Fonseca PRBd. Revised definition of pain after four decades. *BrJP*. 2020;3.
5. Santos LOP, Rehem AR, Silva LAd, Scorzoni L. Use of cannabinoids for the management of chronic cancer pain: Integrative review. *Research, Society and Development*. 2022;11(17):e13111738531.
6. Machado GG, Pacheco WB, da Hora AFLT, Melo JS, Barros PdTS. O uso de canabinoides como terapia para dor neuropática. *REVISTA FOCO*. 2023;16(6):e2308.
7. Martins Baldissin M, Corvelo AC, Lourenço EA, de Souza EM. Dor crônica: terapias externas antroposóficas associadas a medicamentos injetáveis. *Perspectivas Médicas*. 2012;23(2):11-5.
8. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*. 2016;23(2):S8-S14.
9. Matias GFS, Lima MAC, Costa TA, Faria MS, Nascimento IBO, Debbo A. Use of Cannabis for chronic pain treatment: a systematic review. *Research, Society and Development*. 2022;11(3):e25411326586.
10. Makki I, Zheng-Lin B, Kohli M. Medical marijuana knowledge and attitudes amongst internal medicine residents. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):38.
11. Santiago NM, Lima YM. Chronic headache and

- cannabinoids use: myths and truths. *BrJP*. 2023;6.
12. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
13. Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Revista Dor*. 2016;17.
14. Romero-Sandoval EA, Fincham JE, Kolano AL, Sharpe BN, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):651-62.
15. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;374:n2040.
16. Bonfá L, Vinagre RCdO, Figueiredo NVd. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2008;58.
17. Honório KM, Arroio A, Silva ABFd. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*. 2006;29.
18. Cecilio SAJ, Oliveira Júnior JOd. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. *BrJP*. 2023;6.
19. Narouze S. Cannabinoids and Pain: Mechanisms of Action. 2021. p. 191-204.
20. Araújo M, Almeida MB, Araújo LLN. The cannabinoids mechanism of action: an overview. *BrJP*. 2023;6.
21. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45(3):199-210.
22. Mackie K. Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2 Suppl 1):S60-5.
23. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2008(184):435-77.
24. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89(1):309-80.
25. Costa JLGP, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves MAF. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2011;60.
26. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:119-43.
27. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):127-35.
28. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-805.
29. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8(6):403-21.
30. Safi K, Sobieraj J, Blaszkiewicz M, Zyla J, Salata B, Dzierzanowski T. Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol for Pain Treatment-An Update on the Evidence. *Biomedicines*. 2024;12(2).
31. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain*. 2018;19(1):37.
32. Baron EP. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache*. 2018;58(7):1139-86.
33. Boehnke KF, Scott JR, Litinas E, Sisley S, Williams DA, Clauw DJ. Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain. *J Pain*. 2019;20(7):830-41.
34. 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;132(1):56-61.
35. Zeng L, Lytvyn L, Wang X, Kithulegoda N, Agterberg S, Shergill Y, et al. Values and preferences towards medical cannabis among people living with chronic pain: a mixed-methods systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(9):e050831.
36. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034.
37. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-49.
38. Buchwald D, Winter KAI, Bronnum D, Melgaard D, Leutscher PDC. Perception of Patients with Cancer Enquiring About Adjuvant Therapy with Cannabis Medicine for Palliation of Symptoms: An Interview Study among Danish Health Care Professionals. *Palliat Med Rep*. 2022;3(1):75-9.
39. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Delta9-tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2018;40(9):1467-82.
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*. 2010;182(14):E694-701.