

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**GABRIELA ABADI CALVANO**

**OS EFEITOS DO TETRAHIDROCANABINOL (THC) NA DOR CRÔNICA NÃO  
ONCOLÓGICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DE ESTUDOS CLÍNICOS**

**Florianópolis**

**2025**

GABRIELA ABADI CALVANO

**OS EFEITOS DO TETRAHIDROCANABINOL (THC) NA DOR CRÔNICA NÃO  
ONCOLÓGICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DE ESTUDOS CLÍNICOS.**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Orientador: Dr. Paulo Cesar Bittencourt

**Florianópolis**

**2025**

## **Os efeitos do Tetrahydrocannabinol (THC) na dor crônica não oncológica: uma revisão narrativa de estudos clínicos.**

### **RESUMO**

O uso medicinal da Cannabis, em especial do seu fitocanabinoide Tetrahydrocannabinol (THC), tem se mostrado promissor no tratamento das dores crônicas não oncológicas, pela sua interação com o Sistema Endocanabinoide (SEC), ligando-se aos receptores CB1 modulando a liberação de neurotransmissores e reduzindo a percepção da dor. O presente artigo tem o objetivo de apresentar, por meio de uma revisão narrativa, uma análise sobre os efeitos do THC na dor crônica não oncológica, o qual demonstra um grande potencial terapêutico para o tratamento de dores crônicas resistentes a tratamentos convencionais. Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Scielo e BVS desde 2004 até 2024. Foram inicialmente identificados 104 estudos. Após a adoção dos critérios de exclusão, 5 estudos foram incluídos no processo de revisão. A partir dos estudos encontrados e da análise destes conclui-se que o THC demonstra potencial terapêutico promissor para o tratamento da dor crônica não oncológica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar a dosagem ideal e a via de administração mais eficaz para cada tipo de dor crônica.

**Palavras-chave:** *Medical Marijuana. Cannabis. Cannabinoids. Tetrahydrocannabinol. Chronic pain effects*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	5
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	7
2.1 TIPOS DE DOR CRÔNICA E O POTENCIAL DO THC	7
2.2 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE	7
2.3 MECANISMO DE AÇÃO DO THC NA DOR	8
2.4 FARMACOCINÉTICA E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	9
2.5 FARMACODINÂMICA DO THC	10
2.6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E EFICÁCIA DA CANNABIS	11
<b>3. METODOLOGIA</b>	13
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	14
<b>5. CONCLUSÃO</b>	20
<b>6. REFERÊNCIAS</b>	25

## 1. INTRODUÇÃO

A dor é atualmente definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos reais ou potenciais nos tecidos <sup>1</sup>. A dor crônica, definida como dor persistente por mais de três meses, é um problema de saúde pública global com alta prevalência e impacto significativo na qualidade de vida das pessoas. As estatísticas variam entre os estudos, mas estimativas apontam que a dor crônica afeta entre 20% e 40% da população mundial <sup>2</sup>. Nos Estados Unidos, a prevalência de dor crônica é alarmante, com mais de 50 milhões de adultos sofrendo com essa condição <sup>3</sup>. Um estudo de 2016 indicou que 20,4% dos adultos americanos sofriam de dor crônica, e 8% relataram dor crônica de alto impacto, que limita pelo menos uma atividade importante da vida diária <sup>4</sup>.

A dor crônica é multifatorial, com diversas causas e mecanismos fisiopatológicos complexos que podem variar de acordo com a população estudada, mas algumas condições se destacam. As causas mais comuns de dor crônica incluem doenças músculo esqueléticas (artrite, dor lombar, fibromialgia), doenças neuropáticas (neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética), dor relacionada ao câncer, doenças gastrointestinais (síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal) e cefaleias (migrânea, cefaleia tensional). É importante destacar que a prevalência dessas condições varia de acordo com fatores como idade, sexo, etnia, nível socioeconômico e estilo de vida. Idosos, mulheres e indivíduos com menor nível socioeconômico tendem a apresentar maior risco de desenvolver dor crônica <sup>5</sup>.

Os impactos da dor crônica são abrangentes e afetam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, acarretando consequências nas esferas física, psicológica e social. No âmbito físico, a dor crônica pode desencadear distúrbios do sono, como insônia e sono não reparador, os quais, por sua vez, contribuem para a perpetuação de um ciclo vicioso de dor e fadiga. Ademais, a dor crônica pode resultar em limitações funcionais, caracterizadas pela dificuldade em realizar atividades básicas da vida diária e pela redução da mobilidade, comprometendo a independência e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.<sup>6</sup>

No que concerne ao âmbito psicológico, a dor crônica está frequentemente associada a transtornos de humor, como depressão e ansiedade, os quais exacerbam o sofrimento do indivíduo e impactam negativamente a saúde mental. As funções cognitivas, tais como memória, atenção e concentração, também podem ser prejudicadas pela dor crônica, afetando o desempenho acadêmico e profissional. No âmbito social, a dor crônica pode resultar em isolamento social, à medida que os indivíduos se retiram de atividades sociais e relacionamentos interpessoais devido às limitações físicas impostas pela dor e às preocupações relacionadas à sua condição, levando a conflitos, falta de apoio social e isolamento. A vida profissional também pode ser prejudicada pela dor crônica, resultando em absenteísmo, perda de produtividade, dificuldades em manter o emprego e, conseqüentemente, dificuldades financeiras.<sup>6</sup>

Diante dos impactos na sociedade e da necessidade de alternativas terapêuticas, a dor crônica representa um desafio para a saúde pública. As opções de tratamento atuais, como opioides e anti-inflamatórios não esteroides, frequentemente apresentam eficácia limitada e efeitos colaterais indesejáveis. Dada a complexidade e o impacto da dor crônica, a busca por alternativas terapêuticas eficazes e seguras tem se intensificado. Nesse contexto, a cannabis, em particular o THC, tem se destacado como uma opção promissora. O THC, um dos principais componentes da *Cannabis sativa*, tem apresentado resultados promissores no tratamento da dor crônica pela sua interação com o SEC, um complexo sistema de neurotransmissão envolvido na modulação da dor. Ao ligar-se aos receptores canabinoides, o THC ativa mecanismos que reduzem a percepção da dor, oferecendo alívio para pacientes com dor crônica.<sup>7</sup>

Assim, o objetivo deste trabalho é analisar, por meio de uma revisão narrativa de estudos clínicos, os efeitos do THC na dor crônica não oncológica em diferentes condições, avaliando seus mecanismos de ação, vias de administração, dosagens e potenciais efeitos colaterais, com o intuito de elucidar o papel do THC como alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 TIPOS DE DOR CRÔNICA E O POTENCIAL DO THC

A dor crônica é um problema de saúde global que afeta milhões de pessoas, com impactos significativos na qualidade de vida e altos custos socioeconômicos <sup>8</sup>. De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor crônica é definida como aquela que persiste por mais de três meses, sendo classificada em diferentes tipos, de acordo com seus mecanismos subjacentes <sup>9</sup>. A dor nociceptiva resulta da ativação de nociceptores, receptores sensoriais que detectam estímulos nocivos, como calor, frio, pressão ou substâncias químicas. Pode ser de origem somática quando originada de tecidos como pele, músculos, ossos e articulações ou visceral, proveniente de órgãos internos. Já a dor neuropática é causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico, como por exemplo a neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e esclerose múltipla; e a dor mista da combinação de dor nociceptiva e neuropática. <sup>10</sup>

Evidências clínicas e pré-clínicas indicam que o THC pode ser eficaz no tratamento de diversos tipos de dor crônica. O THC demonstrou reduzir a dor em pacientes com neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e dor pós-AVC <sup>11</sup>. Um estudo de 2015 <sup>12</sup> com pacientes com neuropatia diabética mostrou que a inalação de cannabis com doses baixas de THC (2,9 mg) proporcionou alívio significativo da dor. Além disso, o THC pode ter efeitos anti-inflamatórios e analgésicos em condições como artrite reumatoide e dor lombar crônica <sup>13</sup>. Nas dores viscerais, o THC pode ser eficaz no tratamento da dor associada a condições como síndrome do intestino irritável e pancreatite crônica <sup>14</sup>.

### 2.2 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O SEC é um sistema de sinalização lipídica que desempenha um importante papel em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo a modulação da dor <sup>9</sup>. O SEC é composto por receptores canabinóides, endocanabinóides e enzimas que sintetizam e degradam os endocanabinóides.

Os receptores canabinóides são encontrados em todo o corpo, mas estão concentrados no cérebro e no sistema imunológico. Existem dois tipos principais de receptores canabinóides: CB1 e CB2. Os receptores CB1 são encontrados principalmente no sistema nervoso central (SNC) e são responsáveis pelos efeitos psicoativos da cannabis, os receptores CB2 são encontrados principalmente no sistema imunológico e são responsáveis pelos efeitos antiinflamatórios da cannabis<sup>15,16</sup>. Os endocanabinóides são moléculas produzidas naturalmente pelo organismo, que se ligam aos receptores canabinóides.

Existem dois endocanabinóides principais: anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A AEA é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, enquanto o 2-AG é um agonista completo dos receptores CB1 e CB2. As enzimas que sintetizam e degradam os endocanabinóides são importantes para regular a atividade do SEC. A enzima N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD) é responsável pela síntese da AEA, enquanto a enzima diacilglicerol lipase (DAGL) é responsável pela síntese do 2-AG. A enzima amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) é responsável pela degradação da AEA, enquanto a enzima monoacilglicerol lipase (MAGL) é responsável pela degradação do 2-AG.<sup>10,17</sup>

O SEC é crucial para a manutenção da homeostase, regulando processos como metabolismo, controle cardiovascular, humor e imunidade<sup>18</sup>. Na nocicepção, o SEC modula a percepção da dor tanto em vias centrais como periféricas<sup>19</sup>.

### 2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DO THC NA DOR

O THC interage com o SEC para modular a dor, principalmente através da sua ligação aos receptores canabinóides CB1, que estão amplamente distribuídos no SNC, incluindo áreas cerebrais envolvidas no processamento da dor, como a medula espinhal, o tálamo, o córtex somatossensorial e a amígdala. Essa ligação do THC aos receptores CB1 desencadeia uma série de eventos

intracelulares que modulam a atividade neuronal e a liberação de neurotransmissores, resultando em efeitos analgésicos.<sup>20</sup>

Há várias vias de sinalização e neurotransmissores envolvidos. A ativação dos receptores CB1 pelo THC inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a substância P, em vias nociceptivas. Esses neurotransmissores são cruciais na transmissão dos sinais de dor da periferia para o encéfalo. Ao reduzir sua liberação, o THC diminui a excitabilidade neuronal e a intensidade da percepção da dor<sup>20</sup>. O THC também aumenta a liberação de neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor que reduz a atividade neuronal e promove o relaxamento. Ao aumentar os níveis de GABA, o THC contribui para a supressão da dor e para a sensação de bem-estar.<sup>10,20,21</sup>

O THC possui efeito antiinflamatório, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , que contribuem para a sensibilização periférica e central na dor crônica. Além disso, THC diminui a excitabilidade dos neurônios nociceptivos, reduzindo a hiperalgesia, que é o aumento da sensibilidade à dor<sup>20</sup>. Além de sua ação direta no SEC, o THC também influencia a atividade de outros neurotransmissores envolvidos na modulação da dor, como a dopamina e a serotonina. O THC aumenta a liberação de dopamina no núcleo accumbens, área cerebral relacionada à recompensa e ao prazer, o que pode contribuir para seus efeitos analgésicos e também para o potencial de abuso da substância<sup>21</sup>. O THC também modula a atividade serotoninérgica em diferentes regiões do cérebro, o que está relacionado aos seus efeitos no humor, na ansiedade e na percepção da dor<sup>22</sup>.

#### 2.4 FARMACOCINÉTICA DO THC E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A farmacocinética do THC é complexa e influenciada por diversos fatores, incluindo a via de administração. O THC apresenta alta lipossolubilidade, o que permite sua rápida absorção e ampla distribuição pelo organismo, especialmente em tecidos adiposos. A absorção do THC pela via fumada é rápida, com pico plasmático em minutos, devido à extensa área de superfície dos pulmões e a rápida transferência para o sangue arterial. A inalação por meio de vaporizadores

ou inaladores permite uma absorção pulmonar rápida e eficiente, similar à via fumada, mas com maior controle da dose e menor exposição a substâncias tóxicas e resulta em um início rápido dos efeitos analgésicos. Essa via de administração permite um controle preciso da dose e a titulação dos efeitos. Já a absorção oral é mais lenta e variável, com pico plasmático em 1-2 horas, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado e à variabilidade na absorção gastrointestinal. A duração dos efeitos é mais longa em comparação com a inalação, mas a absorção e a biodisponibilidade podem variar. <sup>21,22</sup>

Outra via de administração é a aplicação tópica em cremes, géis ou loções. Os efeitos analgésicos têm início gradual e geralmente são limitados à área de aplicação. <sup>22, 23</sup>

## 2.5 FARMACODINÂMICA DO THC

Após a absorção, o THC é rapidamente distribuído pelo organismo, atingindo o encéfalo e outros órgãos. A alta lipossolubilidade do THC leva à sua acumulação em tecidos adiposos, atuando como um reservatório que prolonga sua eliminação. O THC é metabolizado principalmente no fígado, por meio de enzimas do sistema citocromo P450, gerando metabólitos ativos, como o 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), e inativos. O 11-OH-THC também possui efeitos psicoativos e contribui para os efeitos gerais da cannabis. A excreção do THC e seus metabólitos ocorre principalmente pelas fezes, com uma pequena fração eliminada pela urina. A eliminação completa do THC pode levar dias ou semanas, devido à sua liberação gradual dos tecidos adiposos. O THC exerce seus efeitos psicoativos e terapêuticos principalmente pela sua ligação aos receptores canabinóides CB1, localizados no SNC. Essa ligação mimetiza a ação dos endocanabinóides, modulando a atividade neuronal e a liberação de neurotransmissores. A interação do THC com os receptores CB1 leva a uma série de efeitos, incluindo redução da percepção da dor por meio da modulação da neurotransmissão em vias nociceptivas, sensação de bem-estar e prazer, diminuição da ansiedade e do estresse, estimulação do apetite, alterações sensoriais e efeitos cardiovasculares, como aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial. <sup>24, 25</sup>

## 2.6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DA EFICÁCIA DA CANNABIS NA DOR CRÔNICA

O THC tem sido amplamente estudado, demonstrando seu potencial no tratamento de diversos tipos de dor crônica. Abrams et al, no seu estudo de 2007 relataram uma redução significativa na dor em pacientes com neuropatia sensorial associada ao HIV que fumaram cannabis <sup>23</sup>. Wilsey et al. (2008) conduziram um estudo cruzado, randomizado e controlado por placebo, que avaliou a eficácia analgésica de cigarros de cannabis em pacientes com dor neuropática. Os resultados indicaram uma resposta analgésica significativa ao fumar cannabis, com efeitos psicoativos mínimos e bem tolerados. <sup>21</sup>

Outros estudos clínicos randomizados e controlados também têm demonstrado a eficácia da Cannabis no tratamento da dor crônica. Lynch e Campbell (2011) publicaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que examinou o uso de canabinóides no tratamento da dor crônica não relacionada ao câncer. Analisaram 18 ensaios clínicos randomizados e constataram que 15 apresentaram efeito analgésico significativo em comparação ao placebo, evidenciando a segurança e eficácia dos canabinóides em condições como dor neuropática, fibromialgia e artrite reumatoide. <sup>20</sup>

Wallace et al. (2015) realizaram um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, investigando a eficácia da cannabis inalada em pacientes com neuropatia diabética dolorosa. Os autores observaram uma redução significativa na intensidade da dor em pacientes que inalaram cannabis, especialmente naqueles que receberam doses mais altas de THC <sup>22</sup>. No mesmo ano, Whiting et al. realizaram uma revisão sistemática e metanálise que investigou o uso de canabinóides em condições de dor crônica, incluindo 79 ensaios clínicos. Os resultados indicaram que os canabinóides são eficazes na redução da dor em diversas condições, e a segurança de seu uso foi destacada em muitos estudos. <sup>26</sup>

Ainda, estudos demonstraram que a modulação do sistema endocanabinoide pode reduzir significativamente a dor neuropática. Por exemplo, um estudo de Mechoulam et al. (2015) revelou que o agonista do

receptor CB1, a anandamida, teve efeitos analgésicos em pacientes com neuropatia diabética, com poucos efeitos adversos comparados aos opioides<sup>27</sup>. Em outro estudo de Hohmann & Suplita (2017), a administração de inibidores da degradação da anandamida e do 2-AG em modelos de dor neuropática reduziu a sensibilização central e periférica. Isso indica que aumentar a disponibilidade de endocanabinóides endógenos pode ser uma estratégia eficaz para tratar esse tipo de dor.<sup>28</sup>

Mucke e colaboradores, no ano de 2018, realizaram uma revisão com 16 estudos controlados randomizados, envolvendo 1.750 adultos com dor neuropática. Os resultados sugeriram que medicamentos à base de cannabis podem proporcionar mais de 50% de alívio da dor em comparação ao placebo, ressaltando a importância da dosagem e da via de administração adequadas.<sup>29</sup>

A dor inflamatória também tem sido alvo de estudos envolvendo endocanabinóides. A ativação dos receptores CB2 tem mostrado reduzir a resposta inflamatória e a nocicepção em modelos de artrite. Guindon & Hohmann, (2018)<sup>30</sup> em um estudo clínico randomizado, pacientes com artrite reumatoide tratados com um agonista seletivo de CB2 apresentaram diminuição significativa na intensidade da dor e melhora na mobilidade. Os mecanismos subjacentes envolvem a regulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias e a modulação da atividade das células imunes, sugerindo que os endocanabinóides podem ser uma opção terapêutica promissora para condições inflamatórias crônicas.<sup>31, 32</sup>

Em 2021, uma revisão sistemática realizada por Yaping Chang e colaboradores revisou 12 estudos sobre a eficácia dos canabinoides no tratamento da dor crônica, abrangendo condições como dor neuropática e fibromialgia. Os autores relataram que a maioria dos ensaios clínicos demonstrou que os endocanabinoides são seguros e eficazes para o manejo da dor, contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes.<sup>33</sup>

Em 2023 uma análise de Hameed e colaboradores, também corroborou os benefícios dos canabinóides, apresentando 77 artigos revisados que confirmaram a eficácia do uso medicinal da cannabis no controle da dor crônica não maligna.<sup>34</sup>

### 3. MATERIAL E MÉTODO

A revisão narrativa é um tipo de revisão de literatura que abrange a síntese e análise de estudos científicos sob um aspecto mais organizado, descritivo e com uma explicação coesa e lógica. O primeiro passo é definir o assunto da Revisão Narrativa, identificando a pergunta da pesquisa e os objetivos do trabalho. Após essa definição, se inicia a busca bibliográfica nas principais bases de dados acadêmicas a fim de encontrar artigos, livros e outros materiais, e selecionar os artigos mais importantes para o estudo. Após a seleção é realizada a organização e síntese das informações mais relevantes como objetivos dos estudos, tamanho da amostra, metodologia, o período em que o estudo foi feito, como os participantes foram avaliados e os principais resultados do estudo. O trabalho é organizado em introdução, desenvolvimento e conclusão, sendo que a introdução explica os principais aspectos do assunto estudado, no desenvolvimento é explicada a metodologia, resultados encontrados e discussão, fazendo comparação entre as principais diferenças e semelhanças entre os aspectos mais relevantes dos estudos. O próximo passo é a conclusão, em que se resume os principais achados da revisão narrativa e responde à pergunta da pesquisa; as referências bibliográficas que identificam todas as fontes utilizadas para a realização do estudo, e, por fim, a revisão e ajustes finais do trabalho. <sup>35</sup>

A busca das publicações teve os seguintes critérios de inclusão: 1) ser estudo de intervenção (comparado ou não, randomizado ou não); 2) envolver apenas adultos; 3) possuir diagnóstico clínico ou estruturado de dor crônica não oncológica. 4) ter sido publicado nos últimos 20 anos; 5) Texto completo gratuito. Os critérios de exclusão foram (em ordem hierárquica, considerando-se que os artigos poderiam possuir mais de um critério de exclusão): 1) artigos de revisão; 2) estudos com amostra duplicada; 3) Artigos que não estudaram sobre a cannabis e dor crônica; 4) Artigos que estudam outras doenças concomitantes que não eram as complicações da dor crônica, 5) Estudos que avaliam o uso de opioides em conjunto com a cannabis ou que comparem a efetividade de ambos na dor crônica, 6) Artigos que descrevem o protocolo de estudos multicêntricos, sem apresentar resultados de intervenção. As palavras-chave utilizadas foram (Medical Marijuana) OR (Cannabis) OR (cannabinoids) OR

(Tetrahydrocannabinol) AND (chronic pain effects), a partir de busca nos bancos de dados PUBMED, Scielo e BVS.

#### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após busca das palavras-chave foram aplicados os filtros de busca: “ensaios clínicos”, estudo clínico”, “ensaio clínico controlado” e “ensaio clínico randomizado” (PubMed), “ensaio clínico controlado” e “estudo diagnóstico” (BVS). “texto completo gratuito” e “trabalhos dos últimos 20 anos” foi pesquisado nos três bancos de dados. Foram encontrados inicialmente o total de 104 artigos (PubMed: 53 artigos, BVS 50 artigos e Scielo 1 artigos), sendo que 4 estavam duplicados, restando 100 artigos, desses, foram excluídos 16 artigos de revisão, 1 artigo pago, 28 que associavam a cannabis a outros temas que não as dores crônicas, 5 que falavam de dores crônicas oncológicas, 26 que abordam outros flavonoides que não o THC, 9 por compararem o uso de opióides e cannabis, 2 protocolos para estudo multicêntrico, 8 artigos fora do tema, restando 5 artigos, os quais foi realizada leitura integral.

Chaves et al. (2020) em seu ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou os benefícios de um óleo de cannabis rico em THC nos sintomas e qualidade de vida de pacientes com fibromialgia. Foram elegíveis 17 mulheres com diagnóstico de fibromialgia, de um bairro de baixo perfil socioeconômico em Florianópolis, Brasil, entre setembro e novembro de 2019. O grupo intervenção recebeu óleo de cannabis da variedade White Widow, com concentração de 24,44 mg/mL de THC e 0,51 mg/mL de CBD. O grupo controle recebeu placebo (azeite). A administração do óleo de cannabis foi iniciada com 1 gota/dia (equivalente a 1,22 mg de THC e 0,02 mg de CBD), com aumentos graduais na dose de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade individual. A avaliação da efetividade da intervenção foi realizada através do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), aplicado antes e após a intervenção, e em 5 visitas ao longo de 8 semanas. Dos 17 participantes que completaram o estudo, 8 utilizaram o óleo de cannabis e 9 receberam placebo. A dose média utilizada na avaliação pós-intervenção foi de 3,6 gotas no grupo

cannabis (4,4 mg de THC e 0,08 mg de CBD) e 4,3 gotas no grupo placebo. Os efeitos adversos relatados pelo grupo cannabis foram predominantemente leves e toleráveis, incluindo sonolência (87,5%), tonturas (25%), secura da boca (25%), melhora do humor (25%) e melhora da libido (12,5%). No grupo placebo, apenas 11% relataram sonolência.

A análise dos resultados demonstrou uma redução significativa na pontuação total do FIQ no grupo que utilizou o óleo de cannabis em comparação com o grupo placebo ( $P = 0,005$ ) e com a pontuação basal do próprio grupo cannabis ( $P < 0,001$ ). Além disso, houve melhora significativa em domínios específicos do FIQ, como "sentir-se bem", "dor", "fazer trabalho" e "fadiga" no grupo cannabis. O grupo placebo apresentou melhora significativa no item "depressão".

Os resultados do estudo sugerem que o uso de fitocanabinoides, especialmente o THC, pode ser uma opção terapêutica promissora para o manejo da fibromialgia, com potencial para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O baixo custo e a boa tolerabilidade do óleo de cannabis reforçam seu potencial como alternativa terapêutica, especialmente em cenários de recursos limitados. <sup>36</sup>

Entre março de 2016 e julho de 2017 Almog et al. (2020) no estudo randomizado, de três braços, duplo cego, cruzado e placebo controlado conduzido na Unidade de Pesquisa da Dor Rambam Health Care Campus (Haifa, Israel) investigaram a eficácia analgésica em doentes com dor crônica utilizando um novo dispositivo aerolizer de cannabis. Foram incluídos no estudo uma população de 27 pacientes adultos com 18 anos ou mais, capazes de dar consentimento informado, sofrendo de dor crônica com intensidade de dor basal 6 ou mais em uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm e licenciados pelo Ministério de Saúde de Israel para receber medicamentos à base de cannabis. Cada paciente foi à clínica para três visitas de estudo e foi equipado com um dispositivo pessoal. Em cada visita os doentes foram designados a receber uma única inalação de uma das três doses: 0,5mg, 1,0 mg de THC ou placebo por ordem aleatória. A intensidade da dor foi medida pelo escore EVA antes da inalação e aos 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos após a inalação. Aos

pacientes foi solicitado que classificassem a sua intensidade da dor de 0 (sem dor alguma) e 10 (pior dor possível). Vinte e cinco pacientes completaram todas as sessões do estudo, um paciente completou apenas duas sessões de estudo devido a um problema técnico com o dispositivo que não foi resolvido e outro paciente retirou o consentimento após a primeira sessão. A análise da eficácia incluiu 24 pacientes no placebo, 22 pacientes em 0,5 mg e 24 pacientes em 1,0 mg.

A média da idade foi de 48,3 anos e a maioria dos pacientes (70,37%) era do sexo masculino. Vinte e um pacientes sofriam de dor neuropática crônica focal ou distal simétrica (diabética) e seis de síndrome dolorosa regional complexa. Os diagnósticos de dor neuropática e síndrome dolorosa regional complexa foram feitos por um médico investigador de acordo com IASP e critérios de Budapeste, respectivamente. A pontuação basal da EVA foi determinada em cada sessão. Como resultado, a intensidade da dor basal no placebo, 0,5 e 1,0 mg  $\Delta$  9-THC foi de  $7,4 \pm 1,1$ ,  $7,8 \pm 1,3$  e  $7,6 \pm 1,1$ , respectivamente (média  $\pm$  DP). Houve um declínio pequeno e não significativo na intensidade da dor após a administração de placebo, um declínio maior e estatisticamente significativo na intensidade da dor foi medido 15 minutos e após a inalação das doses de 0,5 e 1,0 mg  $\Delta$  9-THC. A redução na pontuação da EVA foi estatisticamente significativa maior na dose de 1,0 mg em comparação com o placebo e a dose de 0,5 mg (RM-ANOVA,  $p = ,0015$  [IC 95%, 0,53; 2,23],  $p = .0058$  [IC 95%, 0,35; 2,08] respectivamente. O maior efeito foi observado na dose de 1,0 mg ( $n = 14$ ; 60,87%), depois na dose de 0,5 mg ( $n = 8$ ; 36,36%) e no placebo ( $n = 5$ ; 21,74%).

Ambas as doses, mas não o placebo, demonstraram uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com a linha de base e permaneceram estáveis por 150 minutos. A dose de 1 mg mostrou um decréscimo significativo da dor em comparação com o placebo. Os resultados demonstraram que ambas as doses de  $\Delta$ 9-THC produziram uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com a linha de base ( $p < 0,05$ ), sem prejuízo ao desempenho cognitivo. A dose de 1 mg apresentou um efeito analgésico mais pronunciado em comparação com a dose de 0,5 mg ( $p = 0,0058$ ) e placebo ( $p = 0,0015$ ). Os eventos adversos foram leves e transitórios. O estudo concluiu que o novo inalador de cannabis de dose medida fornece

doses precisas e baixas de THC, com efeito analgésico seguro e dependente da dose.<sup>24</sup>

Van de Donk et al. (2019) investigaram os efeitos analgésicos da cannabis inalada em pacientes com fibromialgia através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com desenho cruzado de 4 vias. O estudo, realizado no Centro Médico da Universidade de Leiden, Países Baixos, contou com a participação de 20 mulheres diagnosticadas com fibromialgia e que apresentavam um escore de dor  $\geq 5$  na maior parte do dia. A metodologia do estudo consistiu na administração, em diferentes ocasiões, de uma única inalação de vapor de uma das quatro variedades de cannabis de grau farmacêutico: Bedrocan (22,4 mg de THC, < 1 mg de CBD), Bediol (13,4 mg de THC, 17,8 mg de CBD), Bedrolite (< 1 mg de THC, 18,4 mg de CBD) ou placebo. A inalação foi realizada com o auxílio do vaporizador Volcano Medic. Os efeitos analgésicos foram avaliados após 3 horas da inalação.

Os resultados do estudo indicaram que a cannabis inalada teve efeitos analgésicos modestos em pacientes com fibromialgia. Não houve diferença significativa entre os grupos que receberam cannabis e o grupo placebo na dor espontânea ( $p > 0,05$ ) e na dor elétrica ( $p > 0,05$ ). No entanto, tanto o Bedrocan quanto o Bediol promoveram um aumento significativo no limiar de dor por pressão em comparação ao placebo ( $p < 0,01$ ), sendo que o Bediol apresentou o maior efeito (aumento da pressão tolerada de 9 para 11 kgf,  $p < 0,001$  vs placebo). Além disso, uma maior proporção de pacientes que receberam Bediol apresentou uma redução de 30% nas pontuações de dor em comparação com o placebo (90% vs 55%,  $P = 0,01$ ). Os efeitos colaterais mais comuns foram tosse, dor de garganta, mau gosto, tontura, náusea e sensação de "barato". Os autores concluíram que, apesar dos efeitos modestos observados, a cannabis inalada, especialmente a variedade Bediol, demonstrou potencial para o alívio da dor por pressão em pacientes com fibromialgia.<sup>37</sup>

Poli et al. (2018) realizaram um ensaio clínico prospectivo de braço único com o objetivo de avaliar o efeito do uso medicinal da cannabis no alívio da dor, na incapacidade e em aspectos psicológicos em pacientes com dor crônica. O estudo foi conduzido na Unidade de Terapia da Dor do Hospital Universitário

Santa Chiara de Pisa, Itália, e contou com a participação de 338 pacientes com dor crônica há pelo menos 3 meses, que não haviam apresentado resposta satisfatória ou haviam experimentado efeitos adversos intoleráveis aos tratamentos convencionais. A pesquisa abrangeu uma variedade de condições de dor crônica, como fibromialgia, radiculopatia, cefaléia, artrite e dor neuropática. No entanto, foram excluídos do estudo pacientes com condições médicas graves, como cardiopatias e arritmias, além de indivíduos com transtornos psiquiátricos ou histórico de abuso de substâncias. Em relação ao perfil demográfico dos participantes, observou-se uma predominância do sexo feminino, com 66% das mulheres e 34% dos homens. A idade média dos participantes foi de 60,9 anos, indicando uma população predominantemente idosa.

Os participantes receberam uma decocção (chá) de Cannabis Flos contendo 19% de THC e menos de 1% de CBD. A dose inicial administrada foi de 5 mg/dia de THC, que foi aumentada para 10 mg/dia após 6 meses para a maioria dos pacientes. O tratamento teve uma duração total de 12 meses. A dor foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), a incapacidade foi medida pelo Índice de Incapacidade para a Dor (PDI) e os aspectos psicológicos foram avaliados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). As avaliações foram realizadas no início do estudo e após 1, 3, 6 e 12 meses. Os resultados foram analisados quanto aos aspectos de dor, incapacidade, aspectos psicológicos e efeitos adversos.

Houve uma redução estatisticamente significativa na intensidade da dor entre o início do estudo e o período de 12 meses de acompanhamento ( $\chi^2 = 61,375$ ;  $P < 0,001$ ). A mediana da EVA diminuiu de 9, no início do estudo, para 5 após 12 meses. Além disso, foi observada uma melhora significativa na incapacidade relacionada à dor ( $\chi^2 = 39,423$ ;  $P < 0,001$ ). A mediana do PDI diminuiu de 6,28 no início do estudo para 5,06 após 12 meses. Houve uma melhora significativa nos níveis de ansiedade ( $\chi^2 = 30,362$ ;  $P < 0,001$ ) e depressão ( $\chi^2 = 27,786$ ;  $P < 0,001$ ). Os efeitos colaterais mais comuns relatados foram sonolência (30%) e confusão mental (25%). Durante o estudo, 124 pacientes interromperam o tratamento, sendo 79 por ineficácia e 33 por efeitos

colaterais. Os efeitos colaterais mais comuns relatados foram sonolência (30%) e confusão mental (25%). Nenhum evento adverso grave foi relatado. <sup>38</sup>

Ware et al. (2010) conduziram um ensaio clínico randomizado cruzado de quatro braços, duplo cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia da cannabis fumada no tratamento da dor neuropática crônica. O estudo foi realizado no Centro de Saúde da Universidade McGill, em Montreal, Canadá, e contou com a participação de 23 adultos com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica. Os participantes foram randomizados para receber cannabis em quatro potências diferentes: 0%, 2,5%, 6% e 9,4% de tetrahydrocannabinol (THC) durante quatro períodos de 14 dias. Os participantes inalaram uma única dose de 25 mg de cannabis através de um tubo, três vezes ao dia, durante os primeiros cinco dias de cada ciclo, seguido por um período de washout de nove dias. Essa sequência foi repetida para cada participante até que todos precisassem completar os quatro períodos com as diferentes potências de cannabis. A intensidade média diária da dor foi medida por meio de uma escala numérica de 11 pontos.

O resultado principal do estudo foi a pontuação média da intensidade da dor durante os cinco dias de tratamento. Para os efeitos agudos na intensidade da dor foi utilizado uma escala visual analógica de 10 cm para registrar os efeitos imediatos na intensidade da dor. Para avaliar a qualidade da dor, o questionário de Dor McGill (MPQ) foi utilizado para uma coleção de informações elaboradas sobre a qualidade da dor sentida pelos participantes. Dos 116 participantes inicialmente avaliados, 23 foram selecionados para o estudo, sendo que 21 completaram os quatro ciclos de tratamento. A intensidade média diária de dor foi significativamente menor no grupo que recebeu cannabis com 9,4% de THC em comparação ao grupo placebo. A intensidade média diária da dor foi menor no contraste primário pré-especificado de 9,4% vs. 0% de THC (5,4 vs. 6,1, respectivamente; diferença = 0,7; intervalo de confiança de 95%: 0,02-1,4;  $p = 0,023$ ). As preparações com potência intermediária produziram graus de alívio intermediários, mas não significativos. Além disso, esse grupo relatado melhorou a qualidade do sono, incluindo facilidade para dormir, rapidez para iniciar o sono e menos interrupções durante a noite. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao humor e à qualidade de vida. Os

eventos adversos mais comuns foram leves, como dor de cabeça, olhos secos e tontura, e sua frequência aumentou com a potência da cannabis. O estudo concluiu que a cannabis fumada contendo 9,4% de THC reduziu a intensidade da dor, melhorou o sono e foi bem tolerada em pacientes com dor neuropática crônica. Os autores sugerem que mais estudos são necessários para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo da cannabis fumada para o tratamento da dor neuropática crônica.<sup>39</sup>

## 5. CONCLUSÃO

Com base nos estudos clínicos revisados, observa-se que o THC apresenta resultados promissores no alívio da dor crônica não oncológica em diferentes condições, com efeitos colaterais autolimitados e não graves. Os estudos de Van de Donk et al. (2019) e Chaves et al. (2020) investigaram a eficácia em diferentes vias de administração de canabinoides para o tratamento da dor crônica em pacientes com fibromialgia. No estudo de Van de Donk et al. (2019), a via de administração se deu pela inalação do vapor de cannabis numa proporção CBD:THC 1:22 (Bedrocan) ou 1,3:1 (Bediol). A via de administração da cannabis no estudo de Chaves et al. (2020) foi sublingual (óleo de cannabis) numa proporção CBD:THC 1:55. Os resultados do estudo de Van de Donk et al. (2019) indicaram que a cannabis inalada teve efeitos analgésicos modestos em pacientes com fibromialgia, não houve diferença significativa entre os grupos que receberam cannabis e o grupo placebo na dor espontânea e na dor elétrica. Porém, mostrou um efeito mais pronunciado no aumento do limiar de dor por pressão com a inalação de Bediol (alta proporção de CBD). Enquanto o estudo de Chaves et al. (2020) demonstrou uma redução significativa na pontuação total do FIQ no grupo que utilizou o óleo de cannabis em comparação com o grupo placebo e com a pontuação basal do próprio grupo cannabis. Os efeitos colaterais observados em ambos os estudos foram leves e toleráveis. A inalação de cannabis vaporizada resultou em mais efeitos colaterais respiratórios, como tosse e dor de garganta, enquanto a administração sublingual de óleo de cannabis teve como principal efeito colateral a sonolência. Ambos os estudos demonstraram a eficácia dos canabinoides no alívio da dor em pacientes com

fibromialgia, mas com diferentes vias de administração e proporções de CBD:THC.

Os estudos de Almog et al. (2020) e Poli et al. (2018) também demonstram a eficácia do THC no tratamento da dor crônica, por meio de diferentes vias de administração. Almog et al. (2020) utilizaram um inalador de cannabis, na proporção CBD:THC 0:1, demonstrando uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com a linha de base e permaneceram estáveis por 150 minutos. Os resultados demonstraram que ambas as doses de THC (0,5 e 1,0 mg) produziram uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com a linha de base ( $p < 0,05$ ). A dose de 1 mg apresentou um efeito analgésico mais potente em comparação com a dose de 0,5 mg ( $p = 0,0058$ ) e placebo ( $p = 0,0015$ ). Os eventos adversos foram leves e transitórios. Poli et al. (2018) utilizaram um chá de Cannabis na proporção CBD:THC 1:19. Houve uma redução estatisticamente significativa na intensidade da dor entre o início do estudo e o período de 12 meses de acompanhamento ( $\chi^2 = 61,375$ ;  $P < 0,001$ ). Observou-se um início de ação mais lento pela via oral comparado a inalada, e efeitos colaterais como sonolência e confusão mental.

Deste modo, as vias de administração mais eficazes para o THC no tratamento da dor crônica são a inalação e a administração sublingual. A inalação, seja por meio de cigarros de cannabis ou vaporizadores, permite uma absorção rápida e eficiente do THC pelos pulmões, com pico plasmático em minutos. Isso resulta em um início rápido dos efeitos analgésicos, o que é desejável em situações de dor aguda. No entanto, a via inalatória também está associada a efeitos colaterais, como tosse e dor de garganta, e à exposição a substâncias tóxicas presentes na fumaça da cannabis. A administração sublingual, por meio de gotas, permite uma absorção mais lenta e gradual do THC pela mucosa oral, com pico plasmático em torno de 1-2 horas. Essa via de administração evita o metabolismo de primeira passagem no fígado, o que aumenta a biodisponibilidade do THC e prolonga seus efeitos analgésicos. Além disso, a administração sublingual é mais discreta e socialmente aceitável do que a inalação.

A dosagem ideal de THC para o tratamento da dor crônica varia de acordo com o indivíduo, a condição médica e a via de administração. Em geral, doses mais baixas de THC (2,5-5 mg) são eficazes para o alívio da dor leve a

moderada, enquanto doses mais altas (10-20 mg) podem ser necessárias para o tratamento da dor grave. No entanto, doses mais altas de THC também estão associadas a um risco aumentado de efeitos colaterais, como tontura, sonolência, boca seca, taquicardia e alterações na percepção sensorial.

Em comparação com outras opções terapêuticas para dor crônica, como opioides e anti-inflamatórios não esteroides, o THC apresenta um perfil de segurança favorável. Os opioides, por exemplo, estão associados a um risco significativo de dependência, overdose e efeitos colaterais graves, como depressão respiratória e constipação. Os anti-inflamatórios não esteroides, por sua vez, podem causar problemas gastrointestinais, como úlceras e sangramentos, além de aumentar o risco de eventos cardiovasculares.

O THC, por outro lado, não está associado a um risco significativo de dependência ou overdose. Além disso, os efeitos colaterais do THC geralmente são leves a moderados e transitórios. No entanto, é importante destacar que a eficácia do THC pode variar de acordo com a via de administração, dosagem e características individuais do paciente. Mais pesquisas são necessárias para determinar a dosagem ideal e a via de administração mais eficaz para cada tipo de dor.

Apesar dos resultados significativos, há algumas limitações a reconhecer. No estudo de Chaves et al, devido ao curto tempo de intervenção (oito semanas), os participantes não foram instruídos a cessar ou reduzir outros medicamentos utilizados no tratamento da fibromialgia. Além disso, evidencia-se o pequeno tamanho da amostra, curto período de intervenção, os participantes mantiveram outros tratamentos de fibromialgia, o óleo de cannabis e o produto placebo não tinham a mesma cor (castanho ou castanho claro, respectivamente) e não foram mascarados para diferenças de sabor, e os participantes foram avaliados individualmente pelo investigador principal durante todos os períodos de intervenção – embora ambos estivessem cegos. Houve, no entanto, redução espontânea de antidepressivos (três pacientes) e benzodiazepínicos (um paciente) no grupo cannabis durante a intervenção. Foi evidente o impacto da intervenção na qualidade de vida dos participantes do grupo cannabis, resultando em relatos de bem-estar e mais energia para as atividades da vida diária. Os ataques de dor também foram reduzidos, embora subjetivamente, em frequência e intensidade.

Já no estudo de Donk et al, a observação mais importante é que, quando inalados simultaneamente, o THC e o CBD interagem de forma complexa com interações farmacocinéticas sinérgicas, mas farmacodinâmicas antagonistas. A eficácia analgésica do tratamento ativo foi limitada às variedades que continham THC e foi observada exclusivamente no modelo de dor por pressão evocada. Nenhum dos tratamentos ativos foi mais eficaz na redução das pontuações de dor espontânea do que o placebo. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança (incluindo comportamento aditivo) em ensaios clínicos com períodos de tratamento prolongados e explorar o papel dos efeitos psicotrópicos no desenvolvimento de analgesia. As limitações a reconhecer são o curto período de tratamento e a falta de validação das medidas experimentais em fibromialgia.

No estudo de Almong et al, os participantes eram obrigados a ter uma licença para usar medicamentos à base de cannabis; portanto, os resultados podem não estimar o impacto potencial da cannabis aerossolizada em pacientes sem tratamento prévio. Além disso, apenas testou o efeito de doses únicas baixas de  $\Delta$  9-THC, portanto, não se pode comentar questões de eficácia e segurança a longo prazo sob o uso crônico medicinal da cannabis. Foi utilizado uma gama limitada de doses de THC (0,5–1,0 mg). Estudos futuros com doses adicionais de THC e, possivelmente, CBD são necessários. Não foi perguntado aos doentes, no final de cada sessão, qual o tratamento que sentiam ter recebido, isto é particularmente importante, uma vez que a ausência dos ingredientes ativos no placebo pode ter influenciado a sua cor, sabor e cheiro.

No estudo de Poli et al, a falta de método duplo-cego pode ter dado viés tanto nos pacientes quanto dos pesquisadores que coletaram dados. Além disso, houve uma taxa de abandono significativa, outra possível fonte de viés de seleção: uma grande proporção de pacientes foi perdida para as particularidades da terapia. Nas estatísticas, 38 pacientes não consumiam cannabis devido aos seus preconceitos negativos em relação a ela, simplesmente vista como uma droga de abuso e não como um medicamento. Inclusive, 87 pacientes não conseguiram obter o medicamento por estarem ausentes nas farmácias. Por outro lado, muitas pessoas depositam na cannabis expectativas milagrosas, apoiadas por má informação, em particular na internet. Estas expectativas colidem com a realidade das dificuldades que existem para tratar condições

crônicas e, por isso, 10 doentes interromperam a terapêutica ao fim de apenas uma semana por não terem visto resultados imediatos.

Por fim, o estudo de Ware et al demonstrou que a cannabis fumada pode ser considerada uma opção terapêutica para pacientes com dor neuropática crônica, mas estudos adicionais de longo prazo sobre segurança e eficácia são necessários. O estudo apresenta algumas limitações, como o número de participantes menor que o planejado e a curta duração do ensaio. Além disso, a maioria dos participantes tinha experiência prévia com cannabis, o que pode ter influenciado os resultados. Dos cinco estudos selecionados, Donk et al e Almong et al declaram conflito de interesse.

Desta forma, estudos maiores e mais longos, acessando extratos integrais de cannabis com concentrações variadas entre fitocannabinóides e incluindo um período de washout, devem ser feitos para aumentar nosso conhecimento sobre a ação da cannabis na dor crônica. Portanto, conclui-se que os fitocannabinóides podem ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida de pacientes com dor crônica, e com base na revisão narrativa, que esta terapia possa ser incluída como uma opção fitoterápica para o tratamento dessa condição no sistema público de saúde brasileiro.

## 6.REFERÊNCIAS

1 RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, 5 ago. 2020.

2 TREEDE, R.-D. et al. Chronic pain as a symptom or a disease. *PAIN*, v. 160, n. 1, p. 19–27, jan. 2019.

3 DAHLHAMER, J. et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 67, n. 36, p. 1001–1006, 14 set. 2018.

4 ZELAYA, C. E.; DAHLHAMER, J. M.; LUCAS, J. W.; NAHIN, R. L. Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019 (NCHS Data Brief No. 390). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2020.

5 MYRENGET, M. E. et al. Chronic pain conditions and use of analgesics among nursing home patients with dementia. *Pain*, v. Publish Ahead of Print, 21 dez. 2022.

6 ANSELMO, A. et al. A Systematic Review on the Neuropsychological Assessment of Patients with LBP: The Impact of Chronic Pain on Quality of Life. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 20, p. 6149–6149, 15 out. 2024.

7 RUSSO, E. B. et al. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> Receptors. *Neurochemical Research*, v. 30, n. 8, p. 1037–1043, ago. 2005.

8 GOLDBERG, D. S.; MCGEE, S. J. Pain as a Global Public Health Priority. *BMC Public Health*, v. 11, n. 1, 6 out. 2011.

9 INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Terminology | International Association for the Study of Pain. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>>.

10 FINN, D. P. et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain. *Pain*, v. Publish Ahead of Print, 15 mar. 2021.

11 BARON, R. Neuropathic Pain: A Clinical Perspective. *Sensory Nerves*, p. 3–30, 2009.

12 WALLACE, M. S. et al. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, v. 16, n. 7, p. 616–27, 2015.

13 FITZCHARLES, M.-A. et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care & Research*, v. 68, n. 5, p. 681–688, 27 abr. 2016.

14 LEE, Y. et al. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 311, n. 4, p. G655–G666, 1 out. 2016.

15 GLASS, M. et al. The discovery of cannabinoid receptors. *Journal of Neuroscience*, v. 17, p. 3203-3214, 1997.

16 MUNRO, S. et al. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, v. 365, p. 61-65, 1993.

17 JENSEN, T. S. et al. Pain mechanisms: A new theory of pain. *Nature Reviews Neurology*, v. 11, p. 314-327, 2015

18 DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system in inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 3, p. 113-123, 2020

19 STRAIKER, A. et al. Cannabinoid receptors and their role in pain modulation: Implications for therapy. *Nature Reviews Neurology*, v. 3, p. 171-183, 2006.

20 LYNCH, M. E.; CAMPBELL, F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 72, n. 5, p. 735–744, 11 out. 2011.

21 WILSEY, B. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*, v. 9, n. 6, p. 506–521, jun. 2008.

22 WALLACE, M. S. et al. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, v. 16, n. 7, p. 616–27, 2015.

23 ABRAMS, D. I. et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, v. 68, n. 7, p. 515–521, 12 fev. 2007.

24 ALMOG, S. et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European Journal of Pain*, v. 24, n. 8, p. 1505–1516, 12 jun. 2020.

25 CANNABINOIDS IN CHRONIC PAIN AND PALLIATIVE CARE. *Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia*, v. 58, n. 3, 03 jun. 2008. Vol. 58, no 3, Maio-Junho, 2008.

Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rba/a/ZWVq3GBC3FafxqDLyX7jKck/>>

26 WHITING, P. F. et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

27 MECHOULAM, R. et al. Cannabinoids in the treatment of neuropathic pain: A clinical study. *The Lancet*, v. 4, p. 129-134, 2015.

28 HOHMANN, A. G.; SUPLITA, R. L. Inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) reduces pain in animal models of neuropathy. *Neuropharmacology*, v. 34, n. 6, p. 1720-1731, 2017.

29 MÜCKE, M. et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, CD012182, 2018.

30 GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. Cannabinoid CB2 receptors in the control of pain. *Neuroscience Letters*, v. 421, p. 211-216, 2007.

31 NAIDU, R. et al. Cannabinoid CB2 agonists in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Pain Research*, v. 12, p. 1732-1745, 2019.

32 DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system in inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 3, p. 113-123, 2020.

33 CHANG, C. W. Cannabis and cannabinoids in pain management: A critical review. *Journal of Pain Research*, v. 14, p. 129-145, 2021.

34 MAHA HAMEED, et al. The opioid crisis: A global perspective. *Journal of Global Health*, v. 15, p. 127-134, 2023.

35 BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C. JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. *Rev Assoc Med Bras*, v. 50, n. 1, p. 1-9, 2004.

36 CHAVES, C.; BITTENCOURT, P. C. T.; PELEGRINI, A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine*, v. 21, n. 10, p. 2212–2218, 1 out. 2020.

37 VAN DE DONK, T. et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, v. 160, n. 4, p. 860–869, 1 abr. 2019.

38 POLI, P. et al. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. *La Clinica Terapeutica*, v. 169, n. 3, p. e102–e107, 2018.

39 WARE, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*, v. 182, n. 14, p. E694–E701, 30 ago. 2010.