

**ARTIGO DE REVISÃO INTEGRATIVA****USO DA CANNABIS MEDICINAL PARA TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA:
REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**Gilberto Vieira Pannunzio¹, Denise Mota Araripe Pereira Fernandes².**RESUMO**

Objetivo: Revisar a ação da cannabis medicinal para o tratamento da dor crônica, sua segurança de uso e seus possíveis efeitos colaterais. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, realizada através de buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, selecionando artigos em português e inglês, disponíveis na íntegra, publicados entre 2016 a 2023. **Resultados:** Encontrados um total de 7.994 publicações; 5.170 foram encontradas no Google Acadêmico, 1.433 na base de dados PubMed e 1.391 na base de dados Scielo. Após a exclusão de duplicatas, os artigos foram submetidos a uma triagem orientada pelos critérios de inclusão e exclusão, sendo selecionados com o objetivo de revisão integrativa, como aqueles que investigaram os efeitos da cannabis medicinal no efeito da dor crônica. Finalmente, foram selecionadas 24 referências para inclusão nesta revisão. **Conclusão:** Acredita-se que para as dores crônicas, o uso da cannabis medicinal se apresenta como uma excelente opção possível, levando-se em conta que possui capacidade de oferecer alívio para a dor, da mesma maneira como seus sintomas associados, ocasionando melhora na qualidade de vida do paciente e na redução do uso de opioides.

Descritores: Cannabis medicinal; Dor crônica; Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To review the action of medicinal cannabis for the treatment of chronic pain, its safety of use and its possible side effects. **Methods:** Integrative literature review, carried out through searches in the PubMed, SciELO and Google Scholar databases, selecting articles in Portuguese and English, available in full, published between 2016 and 2023. **Results:** Found a total of 7,994 publications; 5,170 were found in Google Scholar, 1,433 in the PubMed database and 1,391 in the Scielo database. After excluding duplicates, the articles were subjected to screening guided by the inclusion and exclusion criteria, being selected with the aim of an integrative review, such as those that investigated the effects of medicinal cannabis on chronic pain. Finally, 24 references were selected for inclusion in this review. **Conclusion:** It is believed that for chronic pain, the use of medicinal cannabis presents itself as an excellent possible option, taking into account that it has the ability to offer pain relief, as well as its associated symptoms, causing improvement in pain. patient quality of life and reducing the use of opioids.

Descriptors: Medical cannabis; Chronic pain; Treatment.

1. Residente do Programa de Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa (PRMFC SMS/JP)

2. Preceptora do Programa de Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa (PRMFC SMS/JP)

1. INTRODUÇÃO

Os canabinóides pertencem ao grupo de compostos químicos que concebem seus efeitos através da ativação dos receptores canabinóides no cérebro. A cannabis sativa, planta pela qual são derivados os canabinóides, vem sendo utilizada na medicina há séculos, existindo registros de sua utilização desde a China antiga, passando pela Europa Napoleônica e a Inglaterra do século XIX. Há registros no Brasil, de seu uso, desde o descobrimento, no ano de 1500, e sua criminalização aconteceu a partir dos anos 20 enquanto acontecia o II Congresso do Ópio, em Genebra. Um dos fatores mais relevantes de sua utilização medicinal abarcou o tratamento da dor e das epilepsias. Usada de forma legal em países como Canadá, Estados Unidos, República Tcheca e Inglaterra com esse intuito. Por conseguinte, ainda enfrenta enorme resistência no Brasil, onde se consegue liberação somente em determinados casos diante de ações judiciais (Ascensão; Lustosa; Silva, 2016).

A dor é um antigo problema e continua sendo muito comum na sociedade, impactando o percurso natural da doença e na qualidade de vida dos pacientes. O paciente deve ser considerado como uma entidade psicológica, física e espiritual para o desenvolvimento de algoritmos de tratamento singulares e abordagens baseadas no conceito da medicina focada no ser humano (Ribeiro; Nocetti; Baptista, 2019).

Em diversas partes do mundo, a Cannabis é proibida e criminalizada, conduzindo a uma discussão sobre a situação legal. Há indivíduos que defendem o seu consumo, afirmando se tratar de uma droga segura e mal compreendida. Os indivíduos que são contra o uso declaram que se essa droga receber liberação para grupos sociais distintos e faixas etárias, oferecerão um enorme risco social. Essa discussão política em relação à utilização da planta como droga psicotrópica, deu força aos posicionamentos “anti-cannabis”. Isso reduziu o apoio da sociedade e dos médicos, em referência ao

uso da planta em pesquisas e abordagens terapêuticas. Foi em 1965, com o reconhecimento da estrutura química de componentes dessa planta e a opção de se conquistar seus constituintes puros, que ocorreu um aumento relevante no interesse científico por essa planta (Baena; Rettore, 2021).

A utilização da cannabis para finalidades medicinais existe há muito tempo, levando-se em conta que essa planta é usada com objetivo terapêutico há mais de quatro mil anos. Porém, a cannabis tem um perfil de elevado risco e a sua utilização para finalidades medicinais é bastante controversa, ainda que seja para causas terapêuticas. A cannabis medicinal faz referência à utilização de cannabis ou canabinóides para o tratamento de uma causa médica ou para o alívio de sintomas vinculados a ela (Silva *et al.*, 2022).

Faz parte do espectro de substâncias categorizadas como cannabis medicinal: 1. Fitocannabinóides, encontradas na erva e resinas de cannabis. Os fundamentais canabinóides são Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD); 2. Canabinóides purificados que derivam de extratos de cannabis, como por exemplo: Nabiximols e Canabidiol purificado; 3. Canabinóides sintéticos, como Dronabinol e Nabilona (Silva *et al.*, 2022).

O THC é avaliado como o principal componente psicoativo dos canabinóides, com benefícios potenciais, incluindo o controle da dor, relaxamento dos músculos, melhora de náuseas e efeitos colaterais potenciais, como psicose, sedação e intoxicação. O CBD apresenta determinadas vantagens no controle da ansiedade, inflamação, psicose, epilepsia e efeitos neuroprotetores apresentados (Silva *et al.*, 2022).

Nos últimos dez anos o interesse pela cannabis na medicina vem crescendo e diversos países desenvolveram suas próprias legislações sobre a maconha e medicações à base de cannabis. No ano de 2017, trinta e oito Estados e o Distrito de Columbia consentiram a utilização medicinal de cannabis; e, oito estados e o Distrito de

Columbia legalizaram sua utilização recreativa. Assim, a Health Canada permitiu acesso à cannabis para utilização medicinal desde o ano de 1999 e, em 2013, mais de trinta e sete mil pacientes já tinham recebido tratamento com cannabis para diferentes condições. Na Alemanha, os médicos podem receitar canabinóides com gastos custeados pelos seguros de saúde para pacientes com patologias graves e sem escolhas alternativas de tratamento (Pantoja-Ruiz *et al.*, 2022).

A resolução atribuída pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) limita o tratamento com cannabis para somente indivíduos com menos de dezoito anos, o que complica o acesso da população adulta para essa categoria de tratamento. Porém, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) fez nova classificação para o CBD, no entanto, existe uma enorme burocracia para sua importação, pois sua produção nacional é ilícita (Gomes *et al.*, 2022).

A dor é um sintoma que causa muito desconforto e conduz ao sofrimento mental e físico ao indivíduo, abrangendo vários mecanismos fisiológicos de complexo entendimento, sendo um sinal que indica algum problema existente no organismo. Pode ser qualificada em relação a sua intensidade, como leve, moderada e intensa; ao local, somática, periférica, visceral ou central; a causa, nociplástica, neuropática, nociptiva ou mista; e, a duração, se aguda ou já crônica (Machado; Assis; Rodrigues, 2022).

Quando a dor é contínua por mais de noventa dias é avaliada como Dor Crônica (DC) em virtude do elevado impacto que essa condição provoca na qualidade e expectativa de vida do indivíduo, o que a faz se tornar um problema de saúde pública. Há estudos que apontam que, em média, 45,59% dos indivíduos no Brasil sofrem de DC sendo que grande parte são mulheres. As fundamentais enfermidades crônicas que podem conduzir ao desenvolvimento dessa condição são: fibromialgia, diabetes mellitus, enxaqueca, artrites, síndrome do cólon irritável, esclerose múltipla, câncer, febre reumática e lúpus (Machado; Assis; Rodrigues, 2022).

O tratamento com medicamentos para DC sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é formado por dois protocolos: a forma escalonada que conta com analgésicos, antiinflamatórios, opióides e fármacos adjuvantes, com o intuito de agir em dores nociceptivas e mistas, enquanto na existência da dor crônica neuropática, se segue com antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos, sendo os opióides reservados às situações refratárias. Os opioides são extraordinários analgésicos, contudo, sua utilização contínua demonstra elevado risco de tolerância, necessidade de dosagens cada vez maiores para alcançar o efeito analgésico inicial, elevando extraordinariamente o risco de ocorrer efeitos adversos, abuso da substância e dependência química. Dessa forma, fica clara a necessidade da procura de opções medicamentosas para a DC (Matias *et al.*, 2022).

Geralmente, deve-se compreender se existe recomendação clínica para cada paciente especificamente. Se a sugestão for comprovada, é preciso investigar se há alguma contraindicação relativa, interações farmacológicas, se foi utilizado previamente como uso adulto ou como medicinal e/ou demais cuidados que precisa ter ao escolher o canabinóide ideal (Briques; Pereira; Feliz, 2023).

Definido qual canabinóide ideal ou suas combinações, é preciso eleger, qual a categoria de produtos é a mais recomendada, ou melhor, um produto de espectro completo ou *full spectrum*, um isolado, ou conhecido como espectro *broad*, focando sempre na composição do produto e a proporção entre os canabinóides. Por fim, escolhe-se a dose inicial a ser sugerida e o produto que será recomendado (Briques; Pereira; Feliz, 2023).

A dor é o motivo pelo qual os pacientes explicam o acesso à cannabis em dispensários em todo o país. Um relatório das Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina mencionou a dor como a recomendação terapêutica com a base de evidências mais forte na literatura médica publicada. Porém, poucas informações de ensaios clínicos controlados em humanos ficam à disposição para apoiar a utilização

generalizada de cannabis medicinal em situações dolorosas (Donald *et al.*, 2020).

A utilização da maconha, embora seja considerada ilegal no Brasil, é bastante frequente por todo o mundo, sendo uma das drogas mais usadas de todos os tempos, apresentando como seus efeitos fundamentais associados à sua prática psicoativa. Contudo, com a elevada taxa de uso e conhecendo o seu potencial terapêutico já usado há milênios, as pesquisas em torno de suas aplicações medicinais vem aumentando bastante (Machado *et al.*, 2023).

Assim, o objetivo deste estudo é revisar a ação da cannabis medicinal para o tratamento da dor crônica, sua segurança de uso e seus possíveis efeitos colaterais.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, do tipo revisão integrativa de literatura. Essa abordagem admite uma síntese do conhecimento usando explorações de diferentes pesquisas para aprofundar o conhecimento em diferentes campos do saber (Souza, 2010). A busca na literatura foi feita por meio das bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, a partir dos seguintes descritores: cannabis medicinal; dor crônica; tratamento.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra e gratuitamente, escritos em português e inglês, publicados no período de 2016 a 2023, disponíveis nas bases de dados selecionadas. Os critérios de exclusão: publicações apenas com o resumo disponível e artigos publicados repetidamente.

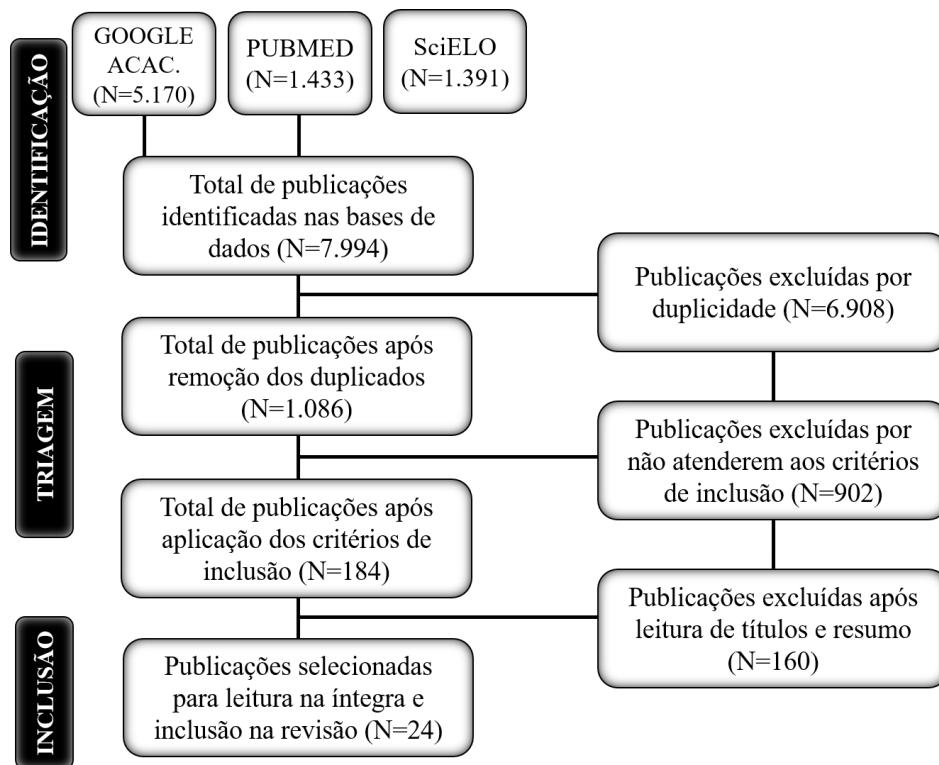
Além do uso de filtros nas bases de dados e da exclusão dos estudos repetidos, selecionou-se as publicações a serem lidas na íntegra através da leitura dos títulos e resumos, forma essa de triagem que consentiu notar as publicações associadas ou não com o objetivo desta revisão integrativa. Depois da leitura dos artigos escolhidos, foi preenchida uma tabela com as suas principais informações, para uma melhor organização dos dados coletados. A partir de uma análise criteriosa, criou-se uma discussão que permitiu uma maior compreensão acerca do assunto em questão.

3. RESULTADOS

Por meio das estratégias de busca, identificou-se um total de 7.994 publicações, no qual 5.170 foram encontradas através do Google Acadêmico, 1.433 na base de dados PubMed e 1.391 na base de dados Scielo. Dentre essas, 6.908 foram excluídas por duplicidade, totalizando 1.086 referências. Após uma triagem feita de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 184 para leitura do título e resumo. Nessa fase, excluiu-se artigos que não estavam relacionados com o objetivo desta revisão, como os estudos que investigavam os efeitos da cannabis em outras patologias, como epilepsia, por exemplo.

Ao término da triagem, 24 referências foram escolhidas para a leitura na íntegra e, avaliadas para a inclusão da revisão integrativa.

Esse processo foi ilustrado no fluxograma da figura 1, abaixo, e as fundamentais informações coletadas das referências estão apresentadas na tabela 1.

Figura 1- Fluxograma do levantamento bibliográfico.

Fonte: Próprio do autor (2023).

Tabela 1- Descrição dos artigos incluídos na revisão, em ordem de publicação.

Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Principais resultados
Canabinóides no tratamento da dor crônica	Falar sobre o uso de THC no tratamento da dor crônica, enfatizando-se seu mecanismo de ação e as limitações apontadas pela literatura.	Revisão de literatura	Os tratamentos clínicos disponíveis atualmente são insuficientes para o controle da dor crônica refratária.
Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial.	Avaliar os efeitos do uso de cannabis e os benefícios associados relatados por pacientes com diversos diagnósticos de dor crônica.	Estudo de caso	A intensidade da dor registra uma redução estatisticamente significativa desde o início até o acompanhamento de 12 meses (X^2 61,375; $P<0,001$); as melhorias desde o início até o acompanhamento de 12 meses também são registradas na incapacidade de dor (X^2 39,423; $P<0,001$) e nos sintomas de ansiedade e depressão (X^2 30,362; $P<0,001$; X^2 27,786; $P<0,001$).
Medical cannabis: A forward vision for the clinician	Concentrar-nos nos efeitos dos canabinóides no tratamento da dor e destacar áreas que	Revisão de literatura	Entre as muitas incertezas estão as seguintes: os efeitos clínicos estão relacionados a uma única molécula ou a uma combinação de moléculas; outras moléculas além do THC e do CBD têm potencial para benefícios

Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Principais resultados
	acreditamos serem relevantes para a prática clínica.		terapêuticos; moléculas específicas têm efeito sobre sintomas ou condições específicas; qual é o efeito de outras interações medicamentosas com a cannabis; os efeitos adversos superarão os efeitos positivos.
An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia	Explorar os efeitos analgésicos da cannabis inalada de grau farmacêutico em 20 pacientes com dor crônica e fibromialgia.	Ensaio experimental	A inalação de canabidiol aumentou as concentrações plasmáticas de THC, mas diminuiu os efeitos analgésicos induzidos pelo THC, indicativo de interações farmacocinéticas sinérgicas, mas antagônicas, de THC e CBD. Este ensaio experimental mostra o comportamento complexo dos canabinóides inalados em pacientes com dor crônica, com apenas pequenas respostas analgésicas após uma única inalação.
An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine	Fornecer aos médicos uma atualização dos derivados farmacêuticos da cannabis em desenvolvimento atualmente disponíveis e promissores, que podem beneficiar grandemente os pacientes com condições crônicas de outra forma difíceis de tratar.	Revisão integrativa	Neste campo relativamente novo de desenvolvimento farmacêutico, o desenvolvimento contínuo de medicamentos promete beneficiar de uma abordagem de agonismo do receptor endocanabinóide direcionado para o tratamento de condições de dor crônica.
Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar	Analisar uma experiência clínico-terapêutica preliminar com CM com alto teor de Canabidiol (CBD).	Estudo epidemiológico observacional e retrospectivo	Na coorte estudada predominaram mulheres com idade média de 67 anos, de nível educativo terciário. As razões de consulta foram patologias neurológicas (38%), enfermidades reumáticas ou artro-degenerativas (37%), neoplasias (13%), doenças psiquiátricas (4%) e outras (8%).
Opioid use and misuse: health impact, prevalence, correlates and interventions	Fornecer uma visão ampla do estado da pesquisa sobre o uso indevido de drogas, com foco particular no uso de drogas opióides nos EUA	Revisão de literatura	O consumo de opiáceos prescritos aumentou a nível mundial entre 2008 e 2013, enquanto o consumo de opiáceos como a heroína e o ópio permaneceu estável em muitos países, embora tenham sido observadas reduções em partes da Europa.
Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: a review of the evidence	Avaliar a eficácia e os danos da adição de cannabis medicinal aos opióides prescritos entre pessoas que vivem com dor crônica.	Revisão sistemática	Redução da dose de opióides, alívio da dor, distúrbios do sono, funcionamento físico e emocional e eventos adversos.
Uso de canabinóides como adjuvante no tratamento da dor crônica	Intuito de rever as atuais evidências para o uso compassivo de canabinóides no controle da dor aguda	Revisão de literatura	Foi verificada uma relação positiva entre o uso de canabinóides e o controle de sintomas observados nos pacientes em tratamento da dor crônica e de outros sintomas em diversos estudos controlados e coortes de laboratórios.

Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Principais resultados
e crônica.			
Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand	Revisar as mudanças nas medidas de qualidade de vida autorreferidas, tolerabilidade aos medicamentos e relações dose-dependentes em pacientes com prescrição de óleo CBD para diversas condições em uma única instituição.	Estudo de caso	Quatrocentos pacientes foram avaliados para CBD e 397 receberam prescrição. O acompanhamento foi concluído em 253 pacientes (63,3%).
Definição de dor revisada após quatro décadas.	Apresentar a definição da dor revisada depois de quarenta anos.	Revisão sistemática	Conceitua a dor como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial.
The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Testar a farmacocinética, o efeito analgésico, o desempenho cognitivo e os efeitos de segurança de um dispositivo médico inovador que permite a administração de doses terapêuticas inalatórias de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) em pacientes com dor crônica.	Estudo cruzado, randomizado	Após a inalação de 0,5 mg ou 1 mg, a $C_{\text{máx}} \pm DP$ plasmática de Δ^9 -THC foi de $14,3 \pm 7,7$ e $33,8 \pm 25,7$ ng/ml. O $T_{\text{máx}} \pm DP$ foi de $3,7 \pm 1,4$ e $4,4 \pm 2,1$ min, e a $AUC_{0 \rightarrow \infty} \pm DP$ foi de 300 ± 144 e 769 ± 331 ng*min/ml, respectivamente. Ambas as doses, mas não o placebo, demonstraram uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com o valor basal e permaneceram estáveis durante 150 minutos.
Benefícios terapêuticos dos canabinóides no tratamento da dor crônica em pacientes com câncer	Apresentar o estado da arte das publicações expressas na literatura científica mundial sobre a temática, bem como identificar os benefícios terapêuticos da Cannabis medicinal no tratamento da dor	Revisão integrativa de literatura	Foram encontrados 367 artigos. Quarenta e três artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra e 15 atenderam aos critérios desta revisão.
Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies	Avaliar a eficácia e os danos da adição de cannabis medicinal aos opioides prescritos entre pessoas que vivem com dor crônica.	Revisão sistemática	Redução da dose de opioides, alívio da dor, distúrbios do sono, funcionamento físico e emocional e eventos adversos.
Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas	Mostrar a eficiência do uso da Cannabis sativa para o tratamento da dor crônica	Revisão sistemática	Esse tratamento alternativo para diversos tipos de dores crônicas, proporciona desde a redução da dor, até a melhora da qualidade de vida dos usuários.

Título	Objetivos	Tipo de Estudo		Principais resultados
Cannabis e dor: uma revisão de escopo.	Conduzi uma revisão examinando as evidências de cannabis na dor.	Revisão sistemática		Os medicamentos à base de cannabis parecem ser em sua maioria seguros, tendo efeitos adversos leves comuns, como tontura e euforia; no entanto, há uma necessidade importante de pesquisas sobre sua segurança, especialmente na população vulnerável, como pacientes idosos.
Medical cannabis use reduces opioid prescriptions in patients with osteoarthritis	Apresentar o uso medicinal de cannabis na redução de prescrições de opióides em pacientes com osteoartrite	Estudo de caso		A média de MME/dia diminuiu de 18,2 para 9,8 (n=40, p<0,05). O percentual de pacientes que caiu para 0 MME/dia foi de 37,5%. As pontuações VAS diminuíram significativamente aos três e seis meses, e a pontuação da Saúde Física Global aumentou significativamente aos três meses.
Medical cannabis used as an alternative treatment for chronic pain demonstrates reduction in chronic opioid use – a prospective study	Investigar um contexto clínico proposto na oferta de cannabis medicinal como tratamento para dor crônica para aqueles que já usam terapia crônica com opióides.	Estudo de caso		Houve uma redução média de 67,1% na EMM diária/paciente, de 49,9 para 16,4 EMM no primeiro acompanhamento. Houve uma diminuição de 73,3% no MME no segundo acompanhamento, de 49,9 para 13,3 MME, com uma análise ANOVA denotando uma diferença significativa de $P < 0,0001$.
O uso da maconha medicinal no tratamento de pacientes com dor crônica	Avaliar os efeitos do uso da cannabis medicinal no tratamento de pacientes com dor crônica.	Revisão integrativa de literatura	de	Constatou-se que o uso da maconha medicinal como adjuvante aos opioides na terapia da dor crônica traz benefícios aos pacientes.
Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa	Evidenciar o potencial efeito analgésico do Canabidiol (CBD) no manejo da Dor Crônica (DC).	Revisão integrativa de literatura	de	Nos estudos observacionais, que partem da avaliação observacional dos resultados de saúde referentes à aplicabilidade terapêutica do canabidiol (puro ou Cannabis medicinal) nos pacientes, predominaram resultados significativos quanto à melhoria dos sintomas das diferentes idiopatias abordadas (incluindo dor crônica).
Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática	Avaliar o uso de Cannabismedicinal para tratamento da dor, analisando tópicos como melhora da dor e efeitos colaterais.	Revisão sistemática		A dor crônica foi a mais mencionada nos estudos (n=1.492 casos), seguida pela dor neuropática (n=870 casos) e pela dor pós lesão/trauma (n=794 casos).
Aspectos práticos do uso da cannabis medicinal em dor crônica	Prover atualização sobre os dados publicados quanto a doses e cuidados com o uso dos canabinóides que mostrem interação na fisiopatologia da dor crônica e seu tratamento.	Revisão integrativa de literatura	de	A cannabis medicinal pode ser considerada uma classe terapêutica nova e segura, pois a diferença entre a dose farmacológica e a dose letal é >1000 vezes (por exemplo o álcool é 10x).
Effect of inhaled cannabis for pain in adults with sickle cell	Determinar se a cannabis inalada é mais eficaz que o	Ensaio clínico piloto randomizado		Dor diária avaliada com escala visual analógica e Brief Pain Inventory.

Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Principais resultados
disease a randomized clinical trial	placebo inalado no alívio da dor crônica em adultos com doença falciforme.		
O uso de canabinóides como terapia para dor neuropática	Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o possível uso de canabinóides na terapia de dor neuropática, analisando sua efetividade no tratamento da dor.	Revisão integrativa de literatura	Os canabinóides entram como forma de um tratamento terapêutico visando à melhor qualidade de vida do paciente atingindo um efeito mais direcionado a dor e tendo diminuição de efeitos colaterais.

Fonte: próprio do autor (2023).

4. DISCUSSÃO

Como observado na Tabela 1, a maior parte dos estudos encontrados (67%) são revisões de literatura, integrativa e sistemática. A maioria dos artigos descrevem sobre o efeito da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica, mas também mencionam sobre alguns processos fisiológicos.

DeSantana et al. (2020) comentam sobre uma atualização recente sobre o conceito de dor, diz que uma experiência emocional e sensitiva, parecida com aquela vinculada a uma lesão tecidual real ou potencial, foi feita no ano de 2020 pela *Internacional Association for the Study of Pain* (IASP). Entre as diversas categorias de dores existentes a dor aguda surge em decorrência da exposição a um estímulo nocivo ou em decorrência dele, são dores com pouca duração. Machado et al. (2020) ressalta também que há a dor crônica que é uma dor que dura mais que três ou em determinados casos seis meses, podendo ser igualmente as dores que persistem mesmo depois da cura do tecido que sofreu lesão aguda, em grande parte das vezes, são avaliadas peculiaridades de quadro patológico.

Segundo Machado et al. (2023) a Dor Neuropática (DN) é uma categoria de dor crônica frequente entre a população mundial, podendo ser avaliada como um problema de saúde global. O conceito mais recente de DN é definido como uma dor decorrente de lesão

ou patologia do sistema nervoso somatossensorial. Dentre as circunstâncias clínicas que podem ser causas estão: alcoolismo, diabetes mellitus, acidente vascular encefálico, neuralgia pós-herpética, esclerose múltipla e outras mais que possivelmente acometem o sistema nervoso periférico e central.

De acordo com Dzierzanowski (2019), Bolshakova, Bluthenthal e Sussman (2019), nos últimos dez anos, o sistema endocanabinóide vem sendo objeto de estudo, provocando apreciável interesse de cientistas e médicos com foco terapêutico em várias condições patológicas. Dzierzanowski (2019) e Noori et al. (2021) enfatizam que a sua abrangência em muitos processos fisiológicos é bastante conhecida, como o balanço energético, pressão arterial, estimulação do apetite, modulação da dor, controle de náuseas e vômitos, embriogênese, memória, resposta imunológica, aprendizagem, dentre outros.

Ascensão, Lustosa e Silva (2016) salientam que até os anos 80, confiava-se que os efeitos da cannabis sativa não eram mediados pelos receptores por serem os canabinóides estruturas muito lipofílicas, pois achava-se que conseguiam atravessar as membranas celulares do cérebro e ocasionar os seus efeitos. Foi entre os anos de 1988 e 1990, que se descobriu o primeiro receptor canabinóide, o que gerou uma reviravolta nas pesquisas sobre a sua utilização medicinal, conduzindo à descoberta dos receptores CB1

e CB2 e seus ligantes endógenos. Partindo disso, realizou-se uma avaliação mais detalhada sobre os seus efeitos no organismo e a modulação da dor, principalmente, a dor crônica.

Os receptores canabinóides são receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR, do inglês *GProtein-Coupled Receptor*). A ativação desses receptores antecipa uma reação em cadeia que dificulta a enzima amplificadora adenilato ciclase, com possível fechamento dos canais de cálcio, estimulação de proteínas quinases e abertura dos canais de potássio de cálcio. Depois dessa interação, ocorre decréscimo na liberação de neurotransmissores (Ascensão; Lustosa; Silva, 2016).

Baena e Rettore (2021) explicam que a estrutura carbocíclica dos compostos da cannabis sativa, denominados de canabinóides, é composta por 21 átomos de carbono e três anéis: cicloexano, tetrahidropirano e benzeno. Esses, podem ser endógenos (endocanabinóides), fitocanabinóides (derivados de plantas) e sintéticos. Os quatro canabinóides mais comuns são: o D-8-tetra-hidrocanabinol (D8-THC), o D-9-tetra-hidrocanabinol (D9-THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). A cannabis sativa ainda possui demais canabinóides e mais compostos relevantes para a sua ação medicinal. Compostos esses, que são os grandes responsáveis pelo alto potencial medicinal da planta.

Donald et al. (2020) narram que os canabinóides possuem propriedades analgésicas e anti-inflamatórias e podem aprimorar a ativação dos mastócitos, o tráfego e a adesão de leucócitos, a inflamação neurogênica, o estresse oxidativo, a ativação endotelial e a hiperalgesia por meio dos receptores canabinóides 1 e 2. Diversos ensaios recomendam que a cannabis pode ser usada de forma eficaz para o tratamento da DN. Além dos efeitos analgésicos do Δ -9-tetrahidrocanabinol, o fundamental canabinóide psicoativo da cannabis, possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias supostamente ligadas ao canabidiol.

Ribeiro, Nocetti e Baptista (2010) destacam que o sistema endocanabinóide

(SEC) atua no controle do apetite, do movimento, na modulação da dor, na criação de memórias e em vários processos fisiológicos. Através das ações dos receptores CB1 e CB2 cumpre função crítica na dor periférica, hiperalgesia e inflamação. Os receptores CB 1 e CB2 igualmente são abrangidos na regulação de dermatite de contato e prurido. Na coluna vertebral, as ações do CB2, mediados pela micróglia e/ou astrócitos, são apresentadas sob circunstâncias de inflamação. O canabidiol é um fitocanabinóide não-euforizante, comum em cepas de cannabis, atuando como fortes antioxidantes anti-inflamatórios com atividades superiores à das vitaminas C e E, através das ações não canabinóides. O THC age nos receptores CB1 e Cb2, enquanto os outros canabinóides demonstram maior ou menos afinidade por um ou outro receptor. O THC dificulta a síntese da prostaglandina E-2 e estimula lipoxigenase. O THC como o CBD não acomete a COX-1 ou COX-2 em doses farmacológicas importantes.

Segundo Baena e Rettore (2021) realizou-se no Brasil uma estimativa de que 28% a 41% da população sentem algum tipo de dor crônica. Em uma pesquisa feita em 2012, com 1.597 pacientes, através do questionário DN4 (questionário exclusivo para rastreio de dor neuropática) estimou-se que 42% (679 pacientes) dessa amostra sentiam dor crônica. Dentro dessa estimativa, 10% (157 pacientes) era, portadores de DN (dor neuropática resulta de uma lesão no sistema nervoso central ou periférico); 58% (761 pacientes) não demonstraram nenhum tipo de dor crônica, com um percentual de portadores dessa dor crônica superior a da França (6,9%) e do Reino Unido (8%), alusivo a estudos associados ao mesmo questionário. Por meio dos concernentes resultados do questionário DN4, pode-se observar que o número de indivíduos que sentem dor crônica no Brasil é ligeiramente elevado, derivando em uma necessidade de novas técnicas complementares para a cura ou a sua redução.

Pantoja-Ruiz et al. (2021) relembram que a cannabis possui aproximadamente 60 canabinóides, esses, são compostos endógenos ou exógenos com atividades sobre

os receptores de cannabinóides. Há três modalidades de cannabinóides: os fitocannabinóides, derivados de plantas como a nabiximolis; endocannabinóides, que são compostos endógenos como anandamida e 2-araquidionolglicerol (2-AG) e cannabinóides sintéticos, como dronabinol e nabilona. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e cannabinol (CBN). Há três drogas disponíveis comercialmente que podem ativar o sistema cannabinóide: Cesamet® (nabilona), Marinol® (THC + dronabinol) e Sativex® (THC + CBD). A meia-vida dos cannabinóides na etapa de distribuição é de aproximadamente meia hora, no entanto, a meia-vida da etapa terminal é mais longa, com uma média de 30 horas.

Uritis et al. (2019) também mencionam que se encontra o sistema endocannabinóide em todo o corpo humano, comumente, associado ao tecido neuronal, mas igualmente se estende por outros órgãos e sistemas como ossos, pele, células de defesa hematopoiéticas e articulações. Esse sistema de sinalização lipídica modula o humor, a promoção do sono, a dor, o apetite, êmese, imunidade, memória, sistema cardiovascular, desenvolvimento celular e o fenômeno de “lutar ou fugir”. Esses são enfoques atraentes para várias alternativas terapêuticas, porém, a abrangência do sistema endocannabinóide é bastante atual e teve seu início com o reconhecimento dos receptores cannabinóides CB1 e CB2 no decorrer dos anos 80 e o reconhecimento dos seus ligantes.

Conforme informações de Fitzcharles e Eisenberg (2018), os fundamentais ligantes endógenos caracterizados (endocannabinóides) são o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) andaraquidonoilanolamida (anandamida, AEA). Esses são provenientes do ácido araquidônico e são produzidos enquanto ocorre a inflamação provocada pela lesão de tecido ou seguindo um gatilho neuronal pré-sináptico. Esses ligantes regulam negativamente a dor e a resposta inflamatória. Ligantes exógenos, como os fitocannabinóides e preparos farmacêuticos, igualmente conseguem ligar-se a esses receptores.

Para Pantoja-Ruiz et al. (2021) a dor é uma experiência subjetiva formada por fatores

fisiológicos, cognitivos, sensoriais, motivacionais e afetivos. Os três essenciais sistemas de dor são: centrais, nociceptivos e neuropáticos. A dor centralizada resulta em uma amplificação do sistema periférico em virtude ao nervo central de persistente disfunção. A dor nociceptiva decorre de dano tecidual e comumente é apresentada como latejante, dor ou dor aguda. Em regra, está associado com células imunes que secretam citocinas, como serotonina, histamina, bradicinina e prostaglandina na lesão e sinais de lesão conduzido pelas fibras nervosas periféricas C e gama A para os gânglios da raiz dorsal, até o tálamo e, posteriormente, para o córtex cerebral. A dor nociceptiva tem o significado de causar alerta ao indivíduo sobre o perigo. A dor neuropática é provocada por danos aos nervos que enviam mensagens de dor imprecisas para o tálamo e o córtex.

Ainda segundo Pantoja-Ruiz et al. (2021) a dor é um processo complexo modulado por vários fatores subjetivos, o que deixa complicada o desenvolvimento de enfoques farmacêuticos simples. A cannabis eventualmente é a primeira droga utilizada para o tratamento da dor, pois os pacientes, frequentemente, iniciam com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores da ciclooxigenase (COX) e opióides.

As duas fundamentais vias ascendentes em mamíferos dedicadas à dor, a via espinoparabraquial e a via espinotalâmica, respondem pelos fatores discriminatórios e afetivos da dor, concomitantemente. O controle descendente da dor pode ser inibitório ou simplificador, inicia-se nas áreas corticais superiores hipotálamos e amígdala e se projeta para a parte inferior do tronco encefálico e a medula espinhal. O sistema endocannabinóide é demonstrado em toda vida ascendente e descendente (Pantoja-Ruiz et al., 2021).

Segundo as percepções de Gulbransen, Xu e Arroll (2020) a utilização oral do canabidiol puro com o objetivo ansiolítico e analgésico, no qual 63% da soma de 400 pacientes mostraram melhora dos sintomas, e nesse mesmo estudo, igualmente foi apresentado que em referência a dor crônica desencadeada por quadro oncológico não

existiu ação analgésica eficaz do CBD, o motivo possível é que embora seja classificada como nociceptiva, a ação da dor associada ao câncer abrange questões multifatoriais ainda mais complicadas que as demais patologias abordadas nesta pesquisa, dor por colite ulcerativa e dor crônica inespecífica.

Guida et al. (2019) enfatizam que cabe ao sistema endocanabinóide a modulação de múltiplos processos orgânicos específicos com ligantes endógenos e enzimas autoproduzidas. Seus receptores se classificam em receptor canabinóide tipo 1 (RCB1) e receptor canabinóide tipo 2 (RCB2), que podem se ligar a N-aracdonoil etanolamina (anandamida) e 2-araquínilglicerol (2AG) (ligantes endógenos), da mesma forma como fitocanabinóides: tetraidrocanabinol (delta-9-THC) e canabidiol (CBD), no qual o RCB1 mais abundante no sistema nervoso central e periférico, ao passo que o RCB2 é mais existente em células do sistema imunológico.

Conforme Machado, Assis e Rodrigues (2022) há informações que demonstram que as mulheres tendem a enfrentar mais enfermidades que acometem em dor de origem visceral e musculoesquelética em comparação com os homens, sendo esse sintoma ligado a patologias autoimunes. Isso acontece possivelmente por questões genéticas, hormonais e/ou morfológicas associadas à fisiologia feminina. O ensaio clínico randomizado com a utilização tópica de canabidiol para DN periférica sintomática de Gulbransen, Xu e Arroll (2019) constatou a eficiência na diminuição na dor intensa, aguda e sensação de coceira em indivíduos com faixa etária superior a 68 anos.

Os estudos de Poli et al. (2018), de Benedict, Sabbagh e Conermann (2021) e Renslo et al. (2022) apontaram uma associação entre o uso da cannabis medicinal como adjuvante no tratamento da dor crônica e a utilização de medicações opióides, mostrando uma provável diminuição na utilização dessas medicações depois da implementação da cannabis medicinal. O estudo de Poli et al. (2018) apresentou que depois de doze meses da utilização, ocorreu

uma diminuição média da dor, caindo de 9 pontos para 5 e, por conseguinte, uma redução da utilização dos opióides, da mesma forma como o estudo de Benedict, Sabbagh e Conermann (2021) que apontou que 75 dos 115 participantes continuaram certificados para cannabis medicinal, porque sentiram alívio relevante da dor. Junto a isso, o estudo de Renslo et al. (2022) apresentou uma queda importante do consumo diário de morfina depois do emprego da cannabis medicinal.

Poli et al. (2018), Almong et al. (2020), Benedict, Sabbagh e Conermann (2021) e, Renslo et al. (2022) citam que foi constatado que o principal efeito colateral narrado pelos participantes foi a sensação de estarem drogados, pois falaram de demais efeitos colaterais, como agitação e hiperatividade, asma, sonolência, alucinações, confusão mental, fraqueza, levando-se em conta que todos associam esses efeitos a dosagens elevadas de THC. Além disso, Donk et al. (2018) ressaltou que ocorreu diversos efeitos adversos como tosse enquanto era feita inalação, gosto ruim durante a inalação, dor de garganta, além de náuseas e tonturas.

Igualmente, o estudo de Donk et al. (2019) foi feito com uma amostra de 25 pacientes, no qual se usou princípios ativos como THC, OH-THC e CBD, ressaltando efeitos adversos como náuseas e tonturas em grande parte dos participantes, em comparação aos outros estudos, além de enfatizar que os efeitos adversos são iguais para todos os princípios ativos. Os autores desse estudo relataram que nenhum dos tratamentos com cannabis medicinal possui um efeito maior do que o placebo nos escores de dor espontânea ou respostas de dor elétrica, divergindo do ponto de vista destacado nos outros estudos, nos quais a utilização da cannabis medicinal apontou melhoras nos escores da dor.

Gomes et al. (2022) delineiam que o canabidiol quando usado no tratamento de pessoas com dor crônica, apresenta efeitos mais brandos e até antagonistas em comparação ao THC e, não somente isso, mas igualmente, eleva as concentrações plasmáticas de THC quando em conjunto com ele. Porém, o canabidiol é um instrumento na gestão do paciente com dor crônica, com

possibilidade de reduzir em até 30% as escalas de dor, especialmente as crônicas. O canabidiol é um dos componentes não psicoativos atuais mais promissores, precisamente por ocasionar efeitos farmacológicos sem desempenhar nenhuma atividade intrínseca relevante, configurando-se então, um ativo de elevado potencial para uso terapêutico.

Briques, Pereira e Feliz (2023) salientam que se acontecerem efeitos adversos, são abrandados pela titulação lenta da cannabis por um período de duas a quatro semanas e pela utilização de produtos com elevada magnitude de CBD em referência ao THC. O CBD altera a curva de biodisponibilidade do THC, deixando-a mais baixa e prolongada no que diz respeito ao tempo, e assim, diminui os efeitos adversos do THC. A dosagem perfeita comumente continua estável e não precisa de doses crescentes com o passar do tempo. Se existir tolerância, é preciso revisar se o paciente está confundindo euforia com o controle dos sintomas. Se estiver com tolerância aos efeitos fisiológicos da cannabis, recomenda-se uma curta folga de medicamentos, de 48 h; em regra, é suficiente para aprimorar sua resposta do tratamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil tem altos índices de pacientes portadores de dor crônica. Os estudos que foram mencionados neste trabalho evidenciaram que a busca pela cannabis para reduzir a dor está crescendo de forma gradativa e estão se mostrando eficientes.

Vários pacientes com dor crônica dependem de analgésicos para sobreviver e ainda assim convivem com a possibilidade de recaída em uma circunstância cíclica de dor, depressão e inatividade. A legislação acerca da cannabis e seus derivados está sendo avaliada para utilização medicinal em vários países.

Fica claro, no entanto, que para as dores crônicas refratárias ou de baixa resposta ao tratamento convencional, a utilização da cannabis se mostra como uma excelente alternativa, considerando que tem capacidade

de aliviar a dor, da mesma forma como seus sintomas relacionados, o que oferece melhora na qualidade de vida do paciente e igualmente na diminuição da utilização de opióides. Afinal, é preciso urgentemente evidenciar que a resposta e adesão do paciente a esse tratamento é uma variável, assim, como a disponibilidade da cannabis e do conhecimento do profissional sobre o tratamento.

Conforme as informações da literatura encontradas no presente trabalho, o canabidiol demonstra atividade farmacológica benéfica para o corpo humano e pode ser utilizada como meio promissor como tratamento para cuidar da dor crônica. É possível notar que há ação analgésica, no entanto, demonstra eficiência mais marcante em neuropatias e ausência de ação analgésica suficiente na dor oncológica.

Estudos de elevada qualidade são necessários para que médicos ofereçam conselhos fundamentados em evidências para pacientes interessados em fazer uso da cannabis como um tratamento complementar. Todavia, é preciso que se façam mais pesquisas em larga escala para se obter conhecimento de fato e totalidade dos canabinóides.

6. REFERÊNCIAS

1. AMARAL ALMONG, Sholomo; AHARON-PERETZ, Judith; VULFSONS, Simon; OGINTZ, Miri; ABALIA, Hadas; LUPO, Tal; HAYRON, Yael; EISENBERG, Elon. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*, v. 24, sn, p. 1505–1516, mai. 2020.
2. ASCENÇÃO, Marina Doles; LUSTOSA, Victor Rodrigues; SILVA, Ledismar José da. Canabinóides no tratamento da dor crônica. *Rev Med Saúde Brasília*, v. 5, n. 5, p. 255-63, 2016.

3. BAENA, Rachel Discacciati de; RETTORE, João Vitor Paes. Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas. In.: SOARES, Adriano Mesquita. Tópicos especiais em ciências da saúde: teoria, métodos e práticas 4 [recurso eletrônico]. Cap. 5. Ponta Grossa: Aya, 2022. 448p.
4. BENEDICT, Gregory; SABBAGH, Annas; CONERMANN, Till. Medical cannabis used as an alternative treatment for chronic pain demonstrates reduction in chronic opioid use – a prospective study. *Pain Physician*, v. 25, sn, p. 113-119, out. 2021.
5. BOLSHAKOVA, Maria; BLUTHENTHAL, Ricky; SUSSMAN, Steve. Opioid use and misuse: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Health*, v. 34, n. 9, p. 1105-1139, 2019.
6. BRIQUES, Wellington; PEREIRA, Carla Leal; FELIZ, Paulo Sérgio. Aspectos práticos do uso da cannabis medicinal em dor crônica. *BrJP*, v. 6, Supl. 2, p. 114-119, 2023.
7. DESANTANA, Josimari Melo; PERISSINOTTI, Dirce Maria Navas; OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo de; CORREIA, Luci Mara França; OLIVEIRA, Célio Maria de; FONSECA, Paulo Renato Barreira da. Definição de dor revisada após quatro décadas. *V. 3, n. 3*, p. 197-8, jul./set. 2020.
8. DONALD I. Abrams, MD; PAUL Couey, BA; NIHARIKA Dixit, MD; VARUN Sagi, BAS; WARD Hagar, MD; ELLIOTT Vichinsky, MD; MARY Ellen Kelly, MPH; JOHN E. Connett, PhD; KALPNA Gupta. Effect of inhaled cannabis for pain in adults with sickle cell disease a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 3, n. 7, p. 1-16, 2020.
9. DONK, Tine van de; NIESTERS, MARIEKE; KOWAL, Mikael A.; OLOFSEN, Erik; DAHAN, Albert; VELZEN, Monique van. 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, abr. 2019.
10. Dzierzanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: a review of the evidence. *Cancers*, v. 11, n. 2, p. 1-17, 2019.
11. FITZCHARLES, Mary-Ann; EISENBERG, Edwards. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *Eur J Pain*, v. 22, n. 3, p. 485-91, mar. 2018.
12. GOMES, Gabriela Moraes; BALENA, Giulia Curi; SARDINHA, Henrique Costa; OLIVEIRA, Isabela de; SOUZA, Julie Paiva; SANTOS, Laura Marques; SANTOS, Andreia Moreira da Silva. O uso da maconha medicinal no tratamento de pacientes com dor crônica. *Revista Educação em Saúde*, v. 10, Supl. 1, p. 132-138, 2022.
13. GUIDA, Julia Galzerano; NAVONE, Cecilia Carina Orellana; PÉREZ, Maria Daniela Ríos; GONZÁLEZ, Ana Laura Coitiño; RAMOS, Pablo Mariano Velázquez. Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar. *Ciências da Saúde*, v. 35, n. 4, p. 289-297, 2019.
14. GULBRANSEN, Graham; XU, William; ARROLL, Bruce. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open*, v. 4, p. 1-8, 2020.
15. MACHADO, Gabriel Gonçalves; PACHECO, Wallace Borges; HORA, Ana Flávia Lima Teles da; MELO, Juliana Salgueiro; BARROS, Paulo de Tarso Silva. O uso de canabinóides como terapia para dor neuropática. *Revista Foco Interdisciplinary Studies*, v. 16, n. 6, p. 1-18, 2023.
16. MACHADO, Laiane dos Santos; ASSIS, Nayara Martins Liger; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma

- revisão integrativa. Revista Artigos, v. 34, p. 1-10, 2022.
17. MATIAS, Gabriel Ferreira Setton; LIMA, Maria Adriely Cunha; COSTA, Tiago Almeida; FARIA, Mariana Soares; NASCIMENTO, Isabella Bittencourt Oliveira; DEBBO, Alejandra. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. 1-12, 2022.
 18. NOORI, Atefeh; MIROSHNYCHENKO, Anna; SHERGILL, Yaadwinder; ASHOORION, Vahid; REHMAN, Yasir; COUBAN, Rachel; BUCKLEY, Norman; THABANE, Lehana; BHANDARI, Mohit; GUYATT, Gordon H.; AGORITSAS, Thomas; BUSSE, Jason W. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ Open, v. 11, n. 7, p. 1-11, jul. 2021.
 19. PANTOJA-RUIZ, Camila; RESTREPO-JIMENEZ, Paula; CASTAÑEDA-CARDONA, Alexandra Ferreirós; ROSSELLI, Diego. Cannabis e dor: uma revisão de escopo. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 72, n. 1, p. 142-151, 2022.
 20. POLI, Paim; CRESTANI, F.; SALVADORI, C.; VALENTI, I.; SANNINO, Chiara. 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. 102-107, mai./jun. 2018.
 21. RENSLO, Bryan; FREIS, Ari; LIU, Conan; RADAKRISHNAN, Anjithaa; ILYAS, Asif. Medical cannabis use reduces opioid prescriptions in patients with osteoarthritis. Cureus, v. 14, n. 1, p. 1-9, jan. 2022.
 22. RIBEIRO, Lair Geraldo Theodoro; NOCETTI, Carolina; BAPTISTA, Ana Gabriela. Uso de canabinóides como adjuvante no tratamento da dor crônica. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, v. 28, n. 3, p. 46-53, set./nov. 2019.
 23. SILVA, Roni Robson da; SILVA, Leandro Andrade da; INÁCIO, Andréa Ferreira Leite; CAMPOS, Eliseu da Costa; SILVA, Diego Ferreira da; SILVA, Tatiana. Benefícios terapêuticos dos canabinóides no tratamento da dor crônica em pacientes com câncer. Rev Pesquisa Cuidado é Fundamental, v. 14, p. 1-9, 2022.
 24. SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA.; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? Einstein, v. 8, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
 25. URITS, Ivan; BORCHART, Mateus; HASEGAWA, Morgan; KOCHANSKI, Justin; ORHURHU, Vwaire, VISWANATH O. An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine. Pain Ther, v. 8, n. 1, p. 41-51, 2019.