



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MATEUS AUGUSTO PONSONI

**O PAPEL DA *CANNABIS SATIVA* NA ANALGESIA E POTENCIAL NA
REDUÇÃO DO USO DE OPIÓIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Barreiras - BA

2023

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**O PAPEL DA *CANNABIS SATIVA* NA ANALGESIA E POTENCIAL NA
REDUÇÃO DO USO DE OPIÓIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

MATEUS AUGUSTO PONSONI

Professor(a) orientador(a): CAROLINA CARVALHO DE SOUZA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste da Bahia como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Barreiras-BA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

P799 Ponsoni, Mateus Augusto.

O papel da cannabis sativa na analgesia e potencial na redução do uso de opióides em pacientes com dor crônica: uma revisão integrativa de literatura. / Mateus Augusto Ponsoni. – 2023.

44f.

Orientador: Prof. Carolina Carvalho de Souza.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.


1. Analgésicos Opióides. 2. Maconha Medicinal. 4. Dor crônica. I. Souza, Carolina Carvalho de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 11 dias do mês de dezembro de 2023, às 14 horas, em sessão pública no auditório 2 do prédio um, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Carolina Carvalho de Souza e composta pelos examinadores: Camila Almenara Cruz Pereira e Manoel Ferreira de Magalhães Filho, o aluno **MATEUS AUGUSTO PONSONI** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado: "O PAPEL DA CANNABIS SATIVA NA ANALGESIA E POTENCIAL NA REDUÇÃO DO USO DE OPIÓIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA" como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação com nota 9 do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente
 CAROLINA CARVALHO DE SOUZA
Data: 15/12/2023 16:23:37-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Presidente da Banca Examinadora

Examinador 01

Documento assinado digitalmente
 CAMILA ALMENARA CRUZ PEREIRA
Data: 11/12/2023 16:28:05-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Examinador 02

Documento assinado digitalmente
 MANOEL FERREIRA DE MAGALHAES FILHO
Data: 11/12/2023 16:34:37-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Examinador 03

“Na medicina, curar é objetivo secundário, se tanto. A finalidade primordial de nossa profissão é aliviar o sofrimento humano”.

- Drauzio Varella.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adilio e Daniela, pelo apoio incondicional.

Aos meus irmãos, Felipe e Gabriel, pela parceria em todas as horas.

À minha namorada Karyane, pelo carinho e cuidado além do que eu mereço.

À orientadora Carol, pela paciência e compreensão.

A todos que contribuíram, meu sincero obrigado.

Por fim, quero agradecer a mim mesmo por acreditar em mim, por todo o trabalho árduo que venho construindo, por não ter descansado, por nunca desistir, por sempre tentar entregar mais do que recebo, por tentar fazer mais o certo do que errado, e por simplesmente ser eu mesmo em todos os momentos.

RESUMO

Introdução: As pesquisas recentes sobre o uso medicinal da *Cannabis sativa* evidenciam o potencial analgésico de compostos como o canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol (THC), que agem no sistema endocanabinoide humano, regulando alguns processos fisiológicos. Em comparação, os opioides, como a morfina, são utilizados na analgesia, podendo apresentar complicações e riscos quando utilizados de forma crônica. Devido o potencial da *Cannabis sativa* para obtenção de fármacos, é necessária uma revisão de literatura a fim de compreender as aplicabilidades da planta como analgésico e alternativa aos opioides. Tal abordagem pode apresentar tratamentos eficazes, bem como amenizar os sintomas particulares de cada paciente de cada paciente. **Objetivo:** Compreender o potencial da *Cannabis sativa* como um analgésico eficaz e um potencial substituto dos opióides. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura. A busca por estudos ocorreu nas bases de dados Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scielo, publicados entre os anos de 2013 a 2023 nos idiomas português, inglês e espanhol, que se classificaram como ensaios clínicos. **Resultados:** Após a pesquisa nos portais e aplicação dos critérios de exclusão, dos 82 resultados iniciais, apenas 06 para a análise completa nesta revisão integrativa. Os anos de publicação variaram de 2017 a 2020, dentro do período dos últimos dez anos. Esses estudos foram conduzidos em diferentes países, incluindo Holanda, Estados Unidos, e Austrália. Dentre as metodologias, tem-se Estudo de Coorte, Estudo Clínico Randomizado e Controlado por Placebo, Retrospectivo, do tipo "Mirror-image", e Ensaio Clínico de Fase III. **Conclusão:** Os resultados foram divergentes quanto à eficácia e eventos adversos da cannabis e/ou seus derivados, em que a maioria relatou boa tolerabilidade e considerável eficácia na analgesia e redução das doses de opioides, e melhora da qualidade de vida. **Considerações finais:** É necessário ainda uma compreensão mais aprofundada, melhor esclarecimento acerca dos mecanismos de ação, otimização das formulações, e estabelecimento de protocolos terapêuticos padronizados

Palavras-chave: Analgésicos Opióides, Maconha Medicinal, Dor crônica.

ABSTRACT

Introduction: Recent research on the medicinal use of *Cannabis sativa* highlights the analgesic potential of compounds such as cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC), which act on the human endocannabinoid system, regulating various physiological processes. In comparison, opioids, such as morphine, are employed for analgesia but may pose complications and risks when used chronically. Given the potential of *Cannabis sativa* in drug development, a literature review is necessary to comprehend the plant's applicability as an analgesic and an alternative to opioids. This approach may unveil effective treatments and alleviate the specific symptoms unique to each patient. **Objective:** To understand the potential of *Cannabis sativa* as an effective analgesic and a potential substitute for opioids. **Methodology:** An integrative literature review was conducted. The search for studies took place in the Cochrane, Virtual Health Library, Pubmed, and Scielo databases, published between 2013 and 2023 in Portuguese, English, and Spanish, classified as clinical trials. **Results:** After searching the portals and applying exclusion criteria, out of the initial 82 results, only 06 were selected for a comprehensive analysis in this integrative review. The publication years ranged from 2017 to 2020, within the last ten years. These studies were conducted in different countries, including the Netherlands, the United States, and Australia. Among the methodologies, there were Cohort Studies, Randomized and Placebo-Controlled Clinical Trials, Retrospective studies, "Mirror-image" type, and Phase III Clinical Trials. **Conclusion:** The results were divergent regarding the efficacy and adverse events of cannabis and/or its derivatives, with the majority reporting good tolerability and considerable effectiveness in analgesia and reduction of opioid doses, as well as an improvement in the quality of life. **Final Considerations:** A more in-depth understanding, better clarification of mechanisms of action, optimization of formulations, and establishment of standardized therapeutic protocols are still necessary.

Keywords: Opioid Analgesics, Medicinal Marijuana, Chronic Pain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC - Antes de Cristo

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CBD - Canabidiol

CB1 - Receptor Canabinóide tipo 1

CB2 - Receptor Canabinóide tipo 2

CBN - Canabinol

DA - Dopamina

EAs - Eventos Adversos

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PGIC - Patient Global Impression of Change

PQAS - Pain Quality Assessment Scale

RAs - Reações Adversas

SF-36 - Short-Form 36

SGIC - Subject Global Impression of Change

SNC - Sistema Nervoso Central

THC - Tetraidrocanabinol

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Fluxograma sobre a coleta e análise de artigos..... 27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Conceito e notas sobre Dor.....	16
Quadro 2: Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (OMS, 2009).....	17
Quadro 3: Receptores Opioides.....	18
Quadro 4: descrição da construção da pergunta por meio da estratégia PICO	24
Quadro 5: referente às estratégias de busca nos idiomas inglês, português e espanhol.....	25
Quadro 6: Distribuição dos artigos obtidos nas bases de dados, segundo as etapas utilizadas para seleção.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características	28
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.2 Aspecto Jurídico e Social.....	11
2.3 A Planta e seus principais compostos químicos	12
2.4 Dependência química e crise de abstinência.....	13
2.5 Transtornos, cognição e memória.....	13
2.6 Farmacologia e potenciais tratamentos	14
2.7 Ação no sistema nervoso central	15
2.8 Definição de dor crônica	15
2.9 Abordagem terapêutica na dor crônica	16
2.10 Os opioides	17
2.11 USO DA CANNABIS NA DOR	19
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. Objetivo geral.....	21
3.2. Objetivos específicos	21
4.0 METODOLOGIA	22
4.1 Tipo de estudo	22
4.2 Problema.....	23
4.3 Critérios para inclusão e exclusão de estudos.....	24
4.4 Descrição da coleta de dados.....	24
5 RESULTADOS.....	26
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	40
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A maconha, *Cannabis sativa* tem seu nome derivado do latim, em que *Canábis* é equivalente ao Cânhamo que é o gênero da planta, e *sativa* está relacionado a sementeira ou plantio. Há registro de seu uso medicinal há milênios, mas na década de 1960 houve um interesse em suas aplicações em diversas áreas, principalmente na botânica, química e farmacêutica (GONTIÈS, 2003)

O debate sobre o uso da maconha para finalidades medicinais é amplo, polêmico, e envolve muitos vieses, ainda mais com as atuais pesquisas da farmacologia, que possibilitou o isolamento de seus compostos, sobretudo o canabidiol (CBD) e tetraidrocanabinol (THC). Com esse avanço, há fortes evidências e até comprovações bem embasadas sobre as aplicabilidades farmacológicas desses constituintes, sobretudo sobre seu potencial em analgesia, o que acaba sendo objeto de interesse dos centros de pesquisas, academias e laboratórios (PERNONCINI, 2014).

No organismo humano, esses fitocanabinóides têm propriedades terapêuticas, sobretudo na promoção de homeostasia neuronal. Essa capacidade só é possível devido ao sistema endocanabinoide que, como o nome sugere, é um sistema próprio e inerente ao organismo dos mamíferos. Esse sistema é uma rede entre neurônios, que é composta por receptores canabinóides, CB1 e CB2, que interagem com endocanabinóides anandamida e 2-araquidonilglicerol. Dessa forma, os fitocanabinóides mimetizam a ação dos endocanabinóides, promovendo ações moduladoras em vários processos fisiológicos do corpo humano (PEREIRA, 2020).

Já os opióides produzem analgesia ao atuarem nos receptores opióides μ , κ e δ , tanto centrais quanto periféricos, inibindo a transmissão do estímulo nociceptivo e a percepção da dor. Com isso, faz-se uso de derivados do ópio, como a morfina, quando analgésicos iniciais não se mostram suficientes para suprimir a dor do paciente. Porém, o uso crônico dos opióides tende a gerar riscos e complicações para os pacientes, tais como redução da motilidade intestinal, hiperalgesia, fibrose hepática, bem como o risco de morte por overdose (Eric Strain MD, 2022).

Conhecendo as propriedades farmacológicas das moléculas integrantes da *Cannabis sativa*, bem como o potencial de seus compostos para síntese de uma variedade de fármacos, torna-se imprescindível uma investigação, na literatura científica, com o fito de entender as possibilidades da *Cannabis sativa* como um analgésico eficaz e uma alternativa potencial aos opióides. Assim, é justificada a formulação de uma revisão de literatura, devido ao potencial de coletar informações e sintetizá-las criticamente, gerando atualização dos níveis de evidência científica sobre o assunto em questão. Acredita-se que, por meio dos resultados coletados, será possível ofertar um tratamento centrado nas particularidades dos pacientes, agindo em fatores agravantes específicos de cada caso, resultando em uma maior chance de controle ou remissão dos sintomas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Contexto Histórico

Existem relatos dos mais diversos usos das plantas do gênero *Cannabis* desde os anos 2000 AC, na China antiga. Esses usos variam desde tecelagem e complementação alimentar, até aplicação medicinal. No século XIX, vários outros países a utilizavam como terapêutica para dores, inapetência, enjoos, entre outros sintomas (SÁNCHEZ *et al.*, 2006)

Apesar de já estar presente em velas e cordames das primeiras caravelas que chegaram ao Brasil em 1500, sabe-se que a planta não é nativa do país, nem da Europa, e as primeiras sementes chegaram através dos negros escravizados. Seu uso foi difundido também entre os indígenas e, na segunda metade do século XIX, começa-se a popularizar o uso terapêutico para bronquites, asma, insônia, entre outras patologias. Porém, por volta da década 1930, começam as medidas repressivas, sobretudo após a II Conferência Internacional do Ópio de 1924, em Genebra (ARAÚJO; RESUMO, [s.d.]).

2.2 Aspecto Jurídico e Social

Atualmente, a maconha é considerada como a droga de abuso mais utilizada no mundo e, no Brasil, 4,3% dos adolescentes e 6,8% dos adultos fazem ou já fizeram uso recreativo da planta (LENAD, 2012).

Segundo estudo realizado pela Universidade do Estado de São Paulo - Unifesp (2016), o mercado ilegal da maconha movimentava aproximadamente 300 bilhões de dólares por ano, consagrando-se como a droga ilícita mais consumida no mundo, sendo as Américas os continentes mais consumidores. Com isso, foi constatado que a proibição impede apenas a promoção de dados científicos, e não o comércio ilegal. Porém, os aspectos sociais e jurídicos da planta vêm sofrendo alterações nos últimos anos. A *Cannabis* foi legalizada a nível nacional no Canadá no final de 2018 e, nos Estados Unidos, está sofrendo uma forte tendência de legalização em suas esferas estaduais, reverberando para outros países (UNIFESP, 2016).

2.3 Os principais compostos químicos da planta

Os compostos da planta podem ser consumidos por diferentes formas, em que o fumo de cigarros é a mais utilizada, porém, existem outras vias de consumo, tais como em cachimbos de forma pura ou extraída e, embora menos comum, também pode ser ingerida (MINISTÉRIO DA SAÚDE *et al.*, [s.d.]).

A composição química da *Cannabis* é complexa, com uma vasta variedade de componentes, podendo esses serem separados em dois grupos: canabinóides com atividades psicoativas, que tem como principal representante o tetraidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC), e canabinóides sem atividade psicoativa, em que o Canabinol (CBN) e o Canabidiol (CBD) são os principais representantes. (ILAN *et al.*, 2005) Essas substâncias são as mais conhecidas pelas propriedades farmacológicas e psicoativas da planta, porém, existem terpenos, esteróis, e flavonóides que ainda não foram tão explorados quanto os dois principais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE *et al.*, [s.d.]).

Os compostos químicos da *Cannabis sativa* são produzidos, secretados e armazenados em estruturas chamadas tricomas glandulares, que se encontram mais densas nas partes aéreas desta planta, principalmente na superfície das flores femininas sem sementes. Por conta disso, essas flores são colhidas para uso, enquanto as demais partes, por vezes, são descartadas. (JIN *et al.*, 2020)

Os canabinóides são altamente lipossolúveis e, quando fumados, são rapidamente absorvidos pelos pulmões. Tomando por exemplo o $\Delta 9$ -THC, ao ser inalado, começa a apresentar níveis séricos crescentes entre 1 e 2 minutos após a primeira inalação, enquanto por via oral, leva em torno de 1 a 2 horas, com menor pico de concentração devido ao mecanismo de primeira passagem. Ademais, o $\Delta 9$ -THC se deposita em tecidos gordurosos, com tempo de meia-vida de vários dias ou semanas, também atravessa a barreira hematoencefálica, e se acumula no cérebro. Grande parte do seu metabolismo se dá no fígado, e sua biodisponibilidade parece ser afetada por fatores como idade, sexo, massa corporal, bem como antecedentes fisiopatológicos. (AMIN; ALI, 2019)

2.4 Dependência química e crise de abstinência

As drogas de abuso têm como efeito em comum a liberação de Dopamina (DA), sendo esse processo fundamental para efeitos de reforço. Dentre os compostos da *Cannabis*, o THC é o que se evidencia como causadora do vício, seja pela propriedade psicoativa, seja pelos efeitos na função dopaminérgica cerebral. Porém, essa liberação de DA é induzida em menor quantidade quando por THC do que em outras drogas, como anfetaminas (KOOB; VOLKOW, 2016).

A dependência da maconha tende a gerar alguns sintomas, quando o usuário reduz ou deixa de usar a droga, os quais são conhecidos como crises de abstinência. Estudos realizados por Livne e colaboradores (2019), na Universidade de Columbia nos Estados Unidos, mostrou que 12,1% dos indivíduos que usam a maconha em “uso pesado” tendem a apresentar sinais de abstinência ao ficar sem a droga, conhecido como “síndrome de abstinência”. Apesar de não ter considerado os usuários de quantidades menores, esse dado traz a percepção de que, apesar de seus efeitos leves, a *Cannabis sativa* não deve ser considerada uma droga inofensiva. (LIVNE *et al.*, 2019).

2.5 Transtornos, cognição e memória

A abstinência da *Cannabis sativa* está relacionada a distúrbios emocionais, a exemplo da irritabilidade e da ansiedade. Porém, seu uso prolongado parece ter ligação à desregulação afetiva, em que há um predomínio da emotividade negativa sem diminuição em adultos usuários. Já em adolescentes, 50% dos que realizam tratamento para abstinência de *Cannabis*, apresentam um diagnóstico de depressão ou de ansiedade, e seus sintomas se apresentam proporcionais à quantidade, tempo, e frequência de uso da droga (DORARD *et al.*, 2008).

Renard e seus colaboradores ratificam a ideia de que o uso da cannabis na adolescência causa danos prolongados na memória do usuário. Porém, esses danos parecem estar condicionados à idade, visto que estudos pré-clínicos e clínicos não demonstraram tais defeitos cognitivos em usuários crônicos adultos (RENARD *et al.*, 2016).

Em um estudo com uso crônico da Delta-THC, Borgan e seus colaboradores não obtiveram um resultado conclusivo quanto ao prejuízo da

memória em humanos, ao contrário dos usuários da maconha in natura, que apresentaram danos à memória verbal e de trabalho. Com isso, não se pode concluir que esse canabinoide tenha relação com algum déficit de memória, ou que está suscetível a outras variáveis, como via de consumo, dose, frequência etc. (BORGAN *et al.*, 2019). Ademais, um estudo evidenciou que tanto o usuário em abstinção, quanto o que reduziu a frequência de consumo de mais de 4 dias por semana, para menos que 3 dias por semana de uso, tiveram a mesma associação à melhora da saúde, apetite, memória, depressão e cognição. Tais achados reforçam a tese de que os efeitos deletérios à saúde e a crise de abstinência estejam relacionados à dose, frequência e tempo de uso da *Cannabis sativa*. (MOONEY *et al.*, 2018)

2.6 Potenciais tratamentos

Apesar de ser mais conhecido por suas propriedades psicoativas, o Δ^9 -THC quando usado por via oral em pacientes que fazem quimioterapia, auxilia em sintomas como náuseas, vômitos e dor. Ademais, há evidências de que esse composto possui eficácia para o tratamento de dor neuropática crônica em adultos (MÜCKE *et al.*, 2018a).

O composto de CBD e THC parece ter efeitos promissores no tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista (DA SILVA JUNIOR *et al.*, 2022). O CBD parece apresentar vários possíveis efeitos terapêuticos, dentre eles a melhora dos sintomas de Transtorno do Estresse Pós-Traumático, com redução da ansiedade, melhora da memória, do sono, e reduz a frequência de convulsões entre crianças com epilepsia refratária (ELLIOTT *et al.*, 2020).

Além da dor crônica, há evidências de que o CBD e o THC podem fazer parte de uma estratégia útil para tratar doenças inflamatórias, sobretudo no SNC. Há um destaque para o alívio de sintomas nos pacientes pediátricos com esclerose múltipla, em distúrbios do sono e do movimento, bem como em patologias musculares, demência, e na reabilitação neurológica (BRUCKI *et al.*, 2021).

2.7 Ação no sistema nervoso central

Existem centenas de compostos químicos canabinóides, que funcionam em diferentes receptores no organismo, em especial o CB1 e o CB2. Apesar de alguns estarem na parte periférica, a maior parte dos receptores CB1 está no sistema nervoso central. Esses receptores têm ações importantes nas emoções, na regulação da dor, cognição, controle motor, e na memória. Já os receptores CB2 são mais predominantes no sistema imune, e participam do controle da inflamação e da resposta aos patógenos. É através das proteínas G inibitórias que ocorre a sinalização desses dois receptores, culminando na inibição da Adenilato ciclase (CECILIO, 2023). Existem algumas similaridades nos efeitos de inibição da dor e ação anti-inflamatória muscular entre o THC e o CBD, mas são diferentes nas demais características. Em especial, o THC possui atividade psicoativa, sendo então popular no uso recreativo, pois tem mais afinidade pelos receptores CB1 e CB2 do que o CBD, que não possui propriedade psicoativa (KOPPEL *et al.*, 2014). Alguns estudos em experimentos com roedores, sugerem que o CBD em baixas doses apresenta propriedades ansiolíticas sendo esse efeito independente dos receptores CB1 e CB2, sendo essa ação provavelmente relacionada ao sistema serotoninérgico (SCHIER *et al.*, 2012).

2.8 Definição de dor crônica

Antes de definir a dor crônica, é preciso definir o conceito de dor. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (2020) conceitua a dor como **“uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”**. Esse conceito está melhor detalhado no quadro 1:

Quadro 1: Conceito e notas sobre Dor

Dor
Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão real ou potencial dos tecidos
Notas
A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada em graus variados por fatores biológicos, psicológicos e sociais.
Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser inferida apenas pela atividade dos neurônios sensoriais.
Através de suas experiências de vida, os indivíduos aprendem o conceito de dor.
O relato de uma pessoa sobre uma experiência como dor deve ser respeitado.
Embora a dor geralmente desempenhe um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.
A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade de um ser humano ou um animal não humano sentir dor.

Fonte: RAJA, 2020.

Em 2019, a dor crônica foi incluída na Classificação Internacional de Doenças, ou CID-11 (JOSIMARI, 2020). Para ser considerada crônica, a dor deve ter uma duração maior do que três meses, ou persistir mesmo após o período de tratamento, bem como se manter após a retirada do fator causal, não possuir valor fisiológico, mas comprometer a qualidade de vida do paciente. Além disso, a dor crônica divide-se em três categorias: Nociceptiva, Neuropática e Mista (RAJA, 2020).

2.9 Abordagem terapêutica na dor crônica

O tratamento da dor crônica é complexo, visto que às vezes não há um agente causador claro e, em alguns casos, esse sintoma não está relacionado a uma doença específica. Com isso, a própria dor se torna a patologia em questão, e as opções terapêuticas dependem da sua intensidade. O tratamento deve ser

individualizado, visto as diferentes interações e os efeitos adversos de cada classe medicamentosa aplicável nos quadros álgicos.

Os fármacos mais utilizados são: Anti-inflamatórios, analgésicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, estabilizantes de humor, e opióides. Há ainda a possibilidade de terapias alternativas, tais como exercícios físicos, acupuntura, psicoterapia, bloqueios anestésicos, entre outras. O tratamento farmacológico deve, inicialmente, ser monoterápico, podendo ser feitas associações a outros fármacos conforme a escolha do profissional médico. Para auxiliar essa avaliação, a Organização Mundial da Saúde elaborou um modelo graduado, composto por três níveis, em que cada um representa uma intensidade crescente de intervenções farmacológicas, proporcionais à intensidade álgica (Ministério da Saúde, 2015).

Quadro 2: Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (OMS, 2009)

Degraus	Fármacos
1	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*
2	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fracos
3	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fortes

Fonte: elaborado pelo autor.

*Fármacos destinados ao tratamento de comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

2.10 Os opioides

Os opioides agem nos receptores mu-, Kappa-, e delta-opioides, tanto centrais quanto periféricos, promovendo analgesia através da inibição dos estímulos nociceptivos e a percepção da dor (WALDHOER, 2004). Os principais sítios de ação dos diferentes receptores opióides estão descritos no quadro 3.

Quanto às suas formulações, os opióides são preparados em medicações de liberação imediata e de liberação lenta. Quanto a sua administração, apresenta várias vias, tais como oral, transdérmico, intramuscular e endovenoso, e cabe ao profissional médico avaliar qual a forma mais indicada para cada paciente. Inicialmente, a dose do fármaco escolhido deve ser individualizada com base no grau da dor, e em situações específicas, como as comorbidades do paciente, e das demais medicações que faz uso. O intervalo deve ser espaçado em pacientes idosos, doentes renais e hepáticos (GLARE, 1991).

Quadro 3: Receptores Opioides.

Mu
Mu1
Analgesia supraespinal
Bradycardia
Sedação
Mu2
Depressão respiratória
Euforia
Dependência física
Delta
Analgesia espinal
Depressão respiratória
Kappa
Analgesia espinal
Depressão respiratória
Sedação

Fonte: UpToDate, 2023.

O fato de haver receptores opióides em vários órgãos do corpo humano faz com que haja uma ampla variedade de efeitos adversos. No SNC, pode ocorrer rebaixamento do nível de consciência, sonolência, e *delirium*, além de haver um considerável comprometimento cognitivo caso haja interação com benzodiazepínicos. Quanto ao trato gastrointestinal, é comum a constipação, náuseas e vômitos que diminuem com o tempo de tratamento, e a síndrome do intestino narcótico, que se caracteriza como um quadro álgico proporcional a dose do medicamento, e que diminui com a rotação dos tipos de opioides (KRAYCHETE, 2013). Outros problemas relacionados ao uso dessas medicações são myoclonus, hipogonadismo, alteração do sono, prurido, e retenção urinária. Ademais, há um risco de os opióides causarem hipertermia maligna em alguns pacientes, e por isso seu uso deve ter extrema cautela em pacientes com doença renal e doença hepática (KRAYCHETE, 2014).

2.11 USO DA CANNABIS NA DOR

Uma das maiores buscas em relação à *Cannabis sativa*, é seu potencial no tratamento da dor, o que é explicado pela presença dos receptores CB1 e CB2 no SNC. Nesse sentido, a dor neuropática é uma das patologias com evidência de eficácia no tratamento com canabinóides (MACKIE, 2008). Um experimento mostrou que medicamentos com combinação de spray oral-mucosa de THC/CBD forneceram alívio da dor em 50% ou mais em pacientes em comparação com placebo (MÜCKE *et al.*, 2018b).

Os canabinóides promovem a analgesia do sistema endocanabinoide, sobretudo agindo nos receptores canabinóides CB1 e CB2, nos receptores endocanabinóides anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG), e nas enzimas que sintetizam e degradam essas substâncias. Esse efeito analgésico atua nas vias de dor periférica, supraespinal e espinal.

Em um estudo com pacientes com fibromialgia, foi constatado que a maior parte dos participantes estavam insatisfeitos com seus tratamentos farmacológicos, sobretudo os opióides, e substituíram estes medicamentos por canabinóides. Dentre os motivos apresentados para essa decisão, estão a eficácia contra a dor, menos efeitos colaterais e de abstinência. Além disso, os pacientes que substituíram as medicações tradicionais por derivados

canabinoides relataram uma maior melhoria nos sintomas do que os que não substituíram, principalmente no que tange a dor (Boehnke, *et al.*, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Analisar as evidências científicas sobre as capacidades da *Cannabis sativa* como um analgésico de eficácia comprovada e seu potencial na redução do uso de opióides em pacientes com dor crônica.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a redução da dor crônica no uso da cannabis e/ou seus derivados de forma isolada ou associada a outras medicações;
- Comparar o benefício clínico proporcionado pela terapia conjunta com a cannabis e/ou seus derivados;
- Analisar o que a literatura traz sobre redução do uso de opióides advindos da terapia conjunta com a cannabis e/ou seus derivados.
- Analisar o que a literatura científica traz sobre a tolerabilidade e segurança do uso da cannabis e/ou seus derivados;
- Avaliar os possíveis efeitos adversos do uso da cannabis e/ou seus derivados;

4.0 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Para o presente estudo foi realizado um levantamento abrangente da literatura, através de uma revisão integrativa, com o objetivo de reunir as diversas pesquisas científicas provenientes da área da saúde e destacar os resultados atuais relacionados ao assunto em foco. Portanto, essa abordagem metodológica é considerada apropriada devido à sua capacidade de aplicar critérios técnicos e rigor científico visando reunir conhecimento sobre o tema de interesse.

O desenvolvimento da metodologia ocorreu através de seis etapas pré-definidas pelo próprio modelo de estudo e que possuem êxito em atingir o objetivo desejado. A seguir, serão listadas, em tópicos, as etapas que foram desenvolvidas, conforme Souza, Silva & Carvalho (2010) propõem:

- 1ª etapa: elaboração da pergunta norteadora. É considerada a etapa mais crucial, uma vez que estabelece, de maneira clara e precisa, as variáveis que serão incluídas no estudo, como os termos-chave e o plano de pesquisa.
- 2ª etapa: com o objetivo de assegurar a confiabilidade e veracidade dos resultados obtidos, foram estipulados critérios de inclusão ou exclusão dos artigos que estivessem em conformidade com a pergunta principal e os resultados de interesse.
- 3ª etapa: corresponde à etapa de levantamento de dados. Para que ocorresse de maneira eficiente, os estudos selecionados foram compatíveis com os critérios estabelecidos previamente para esta pesquisa.
- 4ª etapa: classificação dos estudos selecionados por meio de um instrumento de análise (no caso deste estudo, foi realizado o fichamento).
- 5ª etapa: análise e interpretação dos resultados.
- 6ª etapa: exposição da revisão, com representação dos dados coletados por meio de gráficos, quadros ou tabelas comparativas.

4.2 Problema

Na formulação da questão central deste estudo, prezou-se por aplicar as metodologias e processos que compõem a Prática Baseada em Evidências (PBE) (SANTOS, PIMENTA & NOBRE, 2007). Dessa maneira, objetiva-se identificar e promover ações que podem culminar em menores prejuízos em pacientes na aplicação prática final, dos resultados obtidos. Assim sendo, para esse trabalho de revisão, tem-se como pergunta norteadora: Quais são as evidências científicas disponíveis na literatura sobre o uso de Cannabis sativa como analgésico e o seu potencial para atenuar o uso de opioides?

Ainda com base na PBE, como meio de construção da pergunta da pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO. PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfecho), sendo esses quatro elementos imprescindíveis para a pesquisa bibliográfica de evidências (SANTOS, PIMENTA & NOBRE, 2007). Por meio dessa metodologia, o estudo desenvolvido é construído adequadamente, com delimitação apropriada das informações que serão necessárias a fim de solucionar a problemática central do trabalho, sem que ocorram etapas de investigação desnecessárias (AKOBENG, 2005).

Sob a ótica da estratégia PICO, foi formulada a pergunta norteadora do estudo, conforme descrito no quadro 4. Deve-se destacar que, por se tratar de uma revisão integrativa, não haverá grupo de comparação.

Quadro 4: descrição da construção da pergunta por meio da estratégia PICO

INICIAL	DESCRIÇÃO	ANÁLISE
P	População	Indivíduos que fazem tratamento para dor
I	Intervenção	Compreensão do papel da Cannabis na analgesia
C	Comparação	Comparar o efeito analgésico dos fármacos da terapia tradicional quando associados aos derivados da cannabis
O	Desfecho (outcome)	Redução do uso de opioides e da dor

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Critérios para inclusão e exclusão de estudos

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos originais e disponibilizados na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados (Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scielo) nos últimos 10 anos (2013-2023). Como critérios de exclusão, foram descartados artigos duplicados nos bancos de dados e aqueles que se classificaram como revisões, cartas ao editor, editorial, comentários breves e aqueles que, após a leitura na íntegra, não responderam ao objetivo desta revisão.

4.4 Descrição da coleta de dados

O estudo buscou artigos durante os meses de agosto e setembro de 2023. A pesquisa foi executada, de forma independente, por dois pesquisadores treinados. (orientando e orientadora), valendo-se da mesma estratégia de busca. Isso foi viabilizado pela internet da residência dos pesquisadores ou, quando conveniente, pela internet da Universidade Federal do Oeste da Bahia, uma vez que, desse modo, estudos de interesse bloqueados, porventura, poderiam ser disponibilizados. A recomendação PRISMA foi utilizada enquanto parâmetro

para sistematização da extração de dados e determinação dos critérios de qualidade dos estudos escolhidos.

Quanto à escolha dos descritores de busca, foram utilizados aqueles que estão no cerne desse estudo: Cannabis medicinal, Analgésicos Opióides, e Dor Crônica. Uma consulta foi realizada no DECS (Descritores em Ciências da Saúde), que foi desenvolvido pela BIREME (*Latin American and Caribbean Health Sciences Information Center*), para verificar a correspondência nos idiomas inglês e espanhol, além do português.

Quadro 5: referente às estratégias de busca nos idiomas inglês, português e espanhol.

Busca para o idioma português	((<i>"Cannabis"</i>) AND (<i>"Opioide"</i>) AND (<i>"Dor Crônica"</i>))
Busca para o idioma inglês	((<i>"Cannabis"</i>) AND (<i>"Opioid"</i>) AND (<i>"Chronic Pain"</i>))
Busca para o idioma espanhol	((<i>"Cannabis"</i>) AND (<i>"Opioide"</i>) AND (<i>"Dolor Crónico"</i>))

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 RESULTADOS

Foram obtidos 82 resultados nos portais de pesquisa. Desses, 4 estudos apresentaram publicações repetidas entre as bases de dados, e 5 não foram possíveis o acesso por conta dos critérios de exclusão dos periódicos em que foram publicados. Com isso, 73 artigos foram selecionados para leitura de títulos e resumos na íntegra, dos quais 65 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, e 2 por tangenciar a temática de interesse. Assim, no final, foram selecionados 6 estudos para serem analisados nesta revisão integrativa. A distribuição dos resultados está apresentada no quadro 6.

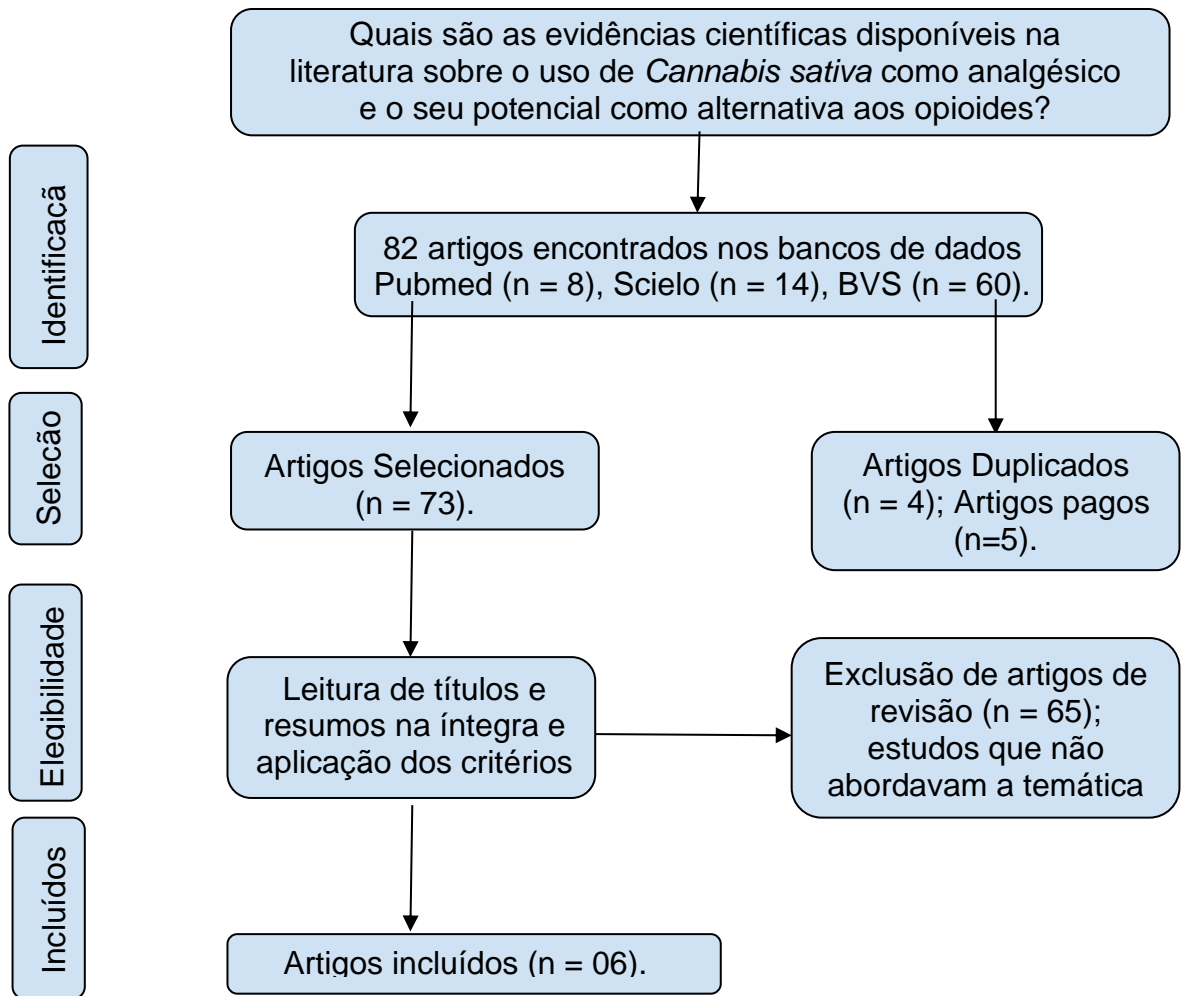
Quadro 6: Distribuição dos artigos obtidos nas bases de dados, segundo as etapas utilizadas para seleção.

Base de dados	Artigos que atendiam aos critérios de idioma.
PubMed	08 resultados.
BVS	60 resultados.
Scielo	14 resultados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre os artigos selecionados, os anos de publicação encontrados foram de 2017 a 2023, dentro da faixa definida para os últimos dez anos. Os estudos foram provenientes de diversos países, sendo eles: Holanda (JAN *et al.*, 2023; M. DE VRIES *et al.*, 2017), Estados Unidos (LICHTMAN, *et al.*, 2018; ABRAMS, *et al.*, 2020; COOPER, *et al.*, 2018), e Alemanha (SCHIMRIGK *et al.*, 2017). Os 6 artigos seguiram a metodologia de ensaio clínico randomizado.

Figura 1: Fluxograma sobre a coleta e análise de artigos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 1: Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características

Título	<i>Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial</i>
Autores	ABRAMS, D.I.; HAGAR, R.W.; KELLY, M.E.; CONNETT, J.E.; GUPTA, R.; SAGI, V.; VICHINSKY, E.; COUEY, P.; DIXIT, N.
Citação	ABRAMS, D.I.; HAGAR, R.W.; KELLY, M.E.; CONNETT, J.E.; GUPTA, R.; SAGI, V.; VICHINSKY, E.; COUEY, P.; DIXIT, N. Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, Estados Unidos, v. 3, n. 7, p. e2010874, jul. 2020.
Jornal/Livro	JAMA Network Open
Publicação	17 de Julho de 2020
Ano	2020
Estudo	Ensaio Clínico Randomizado.
Objetivos	Avaliar a eficácia e segurança do uso de cannabis inalada para o alívio da dor crônica em adultos com doença falciforme.
Participantes	Adultos com hemoglobina SS e dor crônica relacionada à doença falciforme que já recebiam terapia analgésica com opioides.
Medidas e principais resultados	A cannabis não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada ao placebo em relação a intensidade da dor ao longo dos 5 dias avaliados. A resposta à cannabis ou ao placebo foi semelhante, independentemente da ordem de administração. Dos 90 participantes avaliados inicialmente, apenas 34 foram selecionados no estudo, dos quais 27 foram tratados parcialmente e 23 completaram ambos os braços do ensaio. A maioria dos participantes triados eram afro-americanos, dos quais dois se identificaram como de raça mista. Houve interferência com relação ao humor, em que a cannabis foi mais eficaz do que o placebo. Não foram encontradas diferenças médias estatisticamente significativas na dor entre o tratamento com cannabis e placebo em relação ao sexo dos participantes ou ao uso de hidroxiureia. A maioria dos participantes já estavam utilizando pelo menos um analgésico opióide no início do estudo, que foi mantido durante as internações, e analgésicos adicionais caso necessário. Os opioides mais usados

foram: hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, sulfato de morfina, fentanil, metadona e oximorfona. Em relação aos padrões de Uso de Opioides, 2 não utilizaram, 9 utilizaram um tipo, 10 utilizaram dois tipos, e 2 utilizaram três tipos. Dentre os participantes que utilizaram opioides, 13 precisaram de mais equivalentes de morfina no grupo placebo em comparação com o grupo cannabis, 3 participantes precisaram da mesma quantidade e 5 participantes do grupo cannabis precisaram de mais equivalentes de opióides. O tratamento com cannabis foi bem tolerado, tendo a sedação como efeito colateral mais comum, e seus efeitos adversos foram descritos como leves e autolimitados. Não houve diferenças significativas nas médias das pontuações dos efeitos adversos entre os grupos cannabis e placebo. Um paciente do grupo cannabis desenvolveu uma crise aguda de dor e progressão da insuficiência hepática no primeiro período do estudo, mas o efeito adverso foi considerado não relacionado ao medicamento estudado.

Título	<i>Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients</i>
Autores	Sebastian Schimrigk, Martin Marziniak, Christine Neubauer, Eva Maria Kugler, Gudrun Werner, Dimitri Abramov-Sommariva.
Citação	Schimrigk, S. <i>et al.</i> Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. <i>Eur Neurol</i> , v. 78, p. 320-329, 2017.
Jornal/Livro	European Neurology.
Publicação	26 de outubro de 2017.
Ano	2017
Estudo	Ensaio clínico de fase III
Objetivos	Demonstrar a relação positiva entre benefício e risco do uso de dronabinol como opção de tratamento a longo prazo para pacientes com dor neuropática.
Participantes	240 pacientes com esclerose múltipla e dor neuropática central.

Medidas e principais resultados

Durante o período duplo-cego, a amostra da análise foi de 238 pacientes, sendo 124 o grupo verum, e 114 o grupo placebo. A longo prazo, o grupo foi de 100 pacientes do grupo verum e 99 do grupo placebo. A idade média foi de 47,7 anos, e 72% do grupo de participantes foi composto por mulheres. Início do período aberto, a intensidade da dor para os pacientes anteriormente tratados com placebo foi de $4,92 \pm 2,04$, e para os pacientes anteriormente recebendo verum foi de $4,48 \pm 2,04$. Já no período duplo-cego, 39,5% do grupo verum e 44% do grupo placebo precisavam utilizar de coanalgésicos permitidos, sendo o mais frequente a gabapentina. No total, 32 pacientes usaram analgésicos, dos quais 26 usaram gabapentina. No desfecho primário, entre as semanas 1 a 16, não houve diferença significativa na comparação entre dronabinol e o placebo na mudança da intensidade da dor ou na qualidade de vida. Os participantes foram expostos a doses diárias de dronabinol que variaram de $12,7 \pm 2,9$ mg por uma média de $382,0 \pm 234,6$ dias, em que 19 pacientes aumentaram e 23 diminuíram as doses. Durante os períodos duplo-cego e aberto, 92,9% dos participantes apresentaram pelo menos um efeito ou reação adversa, sendo maior no grupo verum em comparação com o placebo. Foram relatadas apenas 3 RAs sérias, sendo elas disforia, constipação e exacerbação da dor neuropática. Durante o período aberto, pacientes que mudaram de placebo para verum, experimentaram mais EAs e RAs que os que já estavam com tratamento verum. Houve 36 interrupções do estudo devido a EAs. A maioria dos EAs e RAs, tanto no período duplo-cego, quanto no período aberto, ocorreram nas primeiras 4 semanas. Não houve mortes durante o ensaio. Tanto no período duplo-cego, quanto no período aberto, a tolerabilidade ficou entre 84,5-85% no Verum, e 95,6% no placebo. Após a conclusão do tratamento, 93% dos pacientes avaliaram a tolerabilidade como muito boa. Não foram observadas alterações significativas nos sinais vitais ou valores laboratoriais. Houve sinais de abstinência após a interrupção do medicamento em 6 pacientes no período aberto e 4 após o acompanhamento a longo prazo, sendo os sintomas mais comuns distúrbios do sono, excitabilidade, nervosismo, e aumento da dor neuropática. Apenas 1 paciente apresentou sinais leves de dependência.

Título	Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis.
Autores	Terrance Bellnier, Geoffrey W. Brown e Tulio R. Ortega.
Citação	Bellnier, T., Brown, G. W., & Ortega, T. R. (2018). Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. <i>Ment Health Clin</i> , 8(3), 110-115. DOI: 10.9740/mhc.2018.05.110.
Jornal/Livro	Mental Health Clinics.
Publicação	2018
Ano	2018
Estudo	Retrospectivo, do tipo "mirror-image"
Objetivos	Avaliar a eficácia, segurança e custos associados ao tratamento da dor crônica com cannabis medicinal.
Participantes	Pacientes com dor crônica que foram tratados com cannabis medicinal em uma clínica de dor em Michigan, EUA.
Medidas e principais resultados	Nesse estudo foram incluídos 29 pacientes, em que a idade média foi de 61 ± 10 anos. 65% eram do sexo feminino. Foram aprovados os seguintes diagnósticos para uso médico: Lesões nos tecidos da coluna (70%), neuropatias (10%), câncer (10%), doença inflamatória intestinal (7%), e doença de Parkinson (3%). Dentre os 29 pacientes, 3 sofriam de dor crônica relacionada ao câncer, e 26 não relacionada ao câncer. A média de duração da doença foi de 16 ± 7 anos. As pontuações sobre qualidade de vida melhoraram de $36,08 \pm 19,85$ para $64,43 \pm 19,15$ após 3 meses de tratamento ($P < 0,0001$). E a análise fatorial do Pain Quality Assessment Scale (PQAS) mostrou haver também uma melhoria favorável na qualidade da dor. Tanto as dores superficiais, quanto as profundas, e as paroxísticas mostraram ter uma redução após 3 meses de terapia. Ao longo do estudo, observou-se uma redução significativa no consumo de opioides, de 79,94 para 19,65 equivalentes de morfina por dia ($P < 0,05$). Após 1 mês de consumo de canabinóides, foram relatados eventos adversos como xerostomia (21%), tontura (3%), e aumento do apetite (3%). Após o período de

3 meses, a xerostomia (10%) foi o único evento adverso relatado. Conclui-se que houve melhora significativa na qualidade de vida, da dor, e redução de consumo de opióides e redução de custos associados ao tratamento. Ocorreram poucos eventos adversos, tendo destaque nos potenciais benefícios da terapia adotada.

Título	Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain
Autores	Marie T. Fallon, Eduardo D. Ganæ-Motan, Mellar P. Davis, <i>et al.</i>
Citação	FALLON, Marie T. <i>et al.</i> Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. <i>Journal of Pain</i> , v. 13, n. 5, p. 438-449, 2018.
Jornal/Livro	<i>Journal of Pain</i>
Publicação	Maio de 2018
Ano	2018
Estudo	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo
Objetivos	Avaliar a eficácia e segurança do spray oromucosal de nabiximols como terapia adjuvante em pacientes com câncer avançado e dor crônica não controlada.
Participantes	360 pacientes com câncer avançado e dor crônica não controlada que não encontraram alívio por meio de terapia com opioides otimizada.
Medidas e principais resultados	Nesse estudo, de 542 pacientes, 397 atenderam aos critérios elegíveis e foram divididos aleatoriamente nos grupos nabiximols (199) e placebo (198). Nas primeiras cinco semanas, 29,1% do grupo nabiximols e 24,2% do grupo placebo desistiram do estudo, principalmente pela retirada de consentimento e Eventos Adversos ao Tratamento, dentre os quais se destacam eventos relacionados ao câncer subjacente e náuseas. Em cada grupo de tratamento, 27 pacientes (13,6%) faleceram, em que nenhuma foi atribuída ao tratamento, e a maioria foi relacionada à progressão do câncer.

Nos grupos nabiximols e placebo, 141 e 150 pacientes, respectivamente, concluíram o estudo. Em ambos os grupos, a duração média da dor era de 1,7 anos, e a pontuação da dor foi de 5,6 em 10. Em relação aos opioides, 60% precisavam para resgate da dor, e a média de uso diário no início do grupo de estudo variava de 186 a 193 equivalentes de morfina por dia. Na primeira semana, a média diária de sprays no grupo nabiximols foi menor que o placebo (6,4 e 7,3 respectivamente). O grupo nabiximol reduziu mais a dor que o placebo (10,7% e 4,5% respectivamente). Tanto no desfecho primário quanto no secundário, não houve evidência para concluir que o nabiximols seja mais eficaz que o placebo no alívio da dor ou na redução de sua pontuação máxima. Entretanto, na semana 3 houve favorecimento nas escalas de mudança de intensidade de dor após o tratamento (SGIC) e na satisfação com o tratamento (PSQ). Além dessas escalas, na semana 5 houve também uma melhora na percepção médica sobre a mudança na intensidade da dor após a terapia (PGIC). Nabiximols desenvolveu eventos adversos em 72,4% dos pacientes, sendo os mais comuns a progressão de neoplasia (18,6%), Náuseas (15,6%), tonturas (8%), vômitos (8%), diminuição do apetite (7%). Já os do grupo placebo, foram 65,7% dos pacientes, a progressão de neoplasia (17,2%), Náuseas (10,6%), tonturas (4,0%), vômitos (6,6%), diminuição do apetite (6,1%). Em relação ao tratamento, o grupo Nabiximols apresentou eventos adversos em 25,2% dos pacientes, enquanto o grupo placebo apresentou em 20,7%. Os eventos adversos mais comuns no grupo Nabiximols: Náuseas: 8,5%, Tonturas: 7,5%. No grupo Placebo: Náuseas: 5,1%, Tonturas: 2,5%. A incidência de outros eventos adversos foi inferior a 5% em ambos os grupos, e nenhum comportamento suicida foi identificado em decorrência do tratamento. O único caso de suicídio, ocorreu no grupo placebo e foi considerado não relacionado ao tratamento.

Título	Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study
Autores	Marjan de Vries, Dagmar C. M. Groot, Kris C. P. Vissers, Oliver H. G. Wilder-Smith, and Harry van Goor
Citação	VRIES, Marjan de <i>et al.</i> Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. <i>Clinical Gastroenterology and</i>

Hepatology, [s.l.], v. 15, n. 9, p. 1439-1446.e3, 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.019>.

Jornal/Livro	Clinical Gastroenterology and Hepatology.
Publicação	01 de setembro de 2017.
Ano	2017.
Estudo	Estudo clínico randomizado e controlado por placebo.
Objetivos	Avaliar a eficácia analgésica, farmacocinética, segurança e tolerabilidade de um comprimido oral contendo THC purificado em pacientes com dor abdominal crônica.
Participantes	65 pacientes com dor abdominal crônica por 3 meses ou mais (escores de escala numérica de 3 ou mais) após cirurgia ou devido a pancreatite crônica foram randomizados para receber o comprimido de THC ou placebos idênticos por 50-52 dias.
Medidas e principais resultados	<p>Na fase inicial do estudo, 69 pacientes foram triados, e 65 foram elegidos e 62 incluídos para o medicamento e estudo, sendo randomizados para os grupos THC e placebo.</p> <p>As pontuações de dor na Escala Visual Analógica no início do tratamento foram de 4 (grupo THC) e 5,2(placebo). Ao final do estudo, a análise de eficácia da redução média nas pontuações de dor não apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo uma redução de 1,6 no grupo THC e de 1,9 no grupo placebo. Algo semelhante ocorreu nas pontuações mínimas e máximas relatadas na escala de dor, sem que houvesse interferência nos grupos com condições específicas. Na escala de dor do Short-Form 36 (SF-36) foi observada uma tendência favorável ao THC. Não houve diferenças significativas em questionários sobre impressão global do paciente, catastrofização da dor, ou ansiedade relacionada a dor, nem as medidas de depressão e ansiedade generalizada, ou na qualidade de vida após o tratamento com THC comparado ao placebo. Ademais, no que tange a sentimentos subjetivos, efeitos psicodélicos, nível de apetite, peso corporal, distúrbios de equilíbrio, também não houve diferença significativa entre os grupos THC e placebo. Nos dias 50-52 foram analisadas amostras de farmacocinética após ingestão do medicamento, em que 19 sujeitos tiveram amostras analisadas, resultando em 14 perfis de 8mg e 5 perfis de 5mg de THC. As curvas de concentração de</p>

THC e 11-OH-THC séricas foram plotadas para visualização. Individualmente, houve variações no tempo para atingir a concentração plasmática máxima, sendo a média de 1,4 horas no perfil de 8mg, e 1,8 horas no perfil de 5mg de THC. Ademais, a meia-vida terminal de THC foi de 3,1 horas para o perfil de 8mg e 3,3 horas para o perfil de 5mg. No vale, as concentrações médias para o THC foram de 0,70 ng/mL no dia 15 e 0,57 ng/mL nos dias 50-52, e apenas um paciente apresentou doses abaixo do limite inferior de quantificação no dia 15. Em relação a descontinuação do tratamento, houveram duas desistências no grupo placebo e sete desistências devido eventos adversos moderados no grupo THC que não toleraram uma dose de 5 mg de THC três vezes ao dia. No perfil de 8 mg, 5 pacientes do grupo THC e 2 no grupo placebo reduziram sua dose para 5 mg. Ocorreram ainda alguns eventos adversos moderados ou leves, e 5 pacientes experimentaram EAs graves, mas que não foram relacionados ao medicamento do estudo. Todos os participantes se recuperaram dos EAs e não houve alterações clínicas relevantes nos sinais vitais, parâmetros eletrocardiográficos ou laboratoriais. Ambos os grupos, THC e placebo, apresentaram alta média de conformidade para o medicamento (98% e 97% respectivamente), e não houve baixa conformidade (<75%), o que sugere que a maioria dos pacientes seguiu as instruções de posologia.

Título	Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study
Autores	Gabrielle Campbell, Wayne D Hall, Amy Peacock, Nicholas Lintzeris, Raimondo Bruno, Briony Larance, Suzanne Nielsen, Milton Cohen, Gary Chan, Richard P Mattick, Fiona Blyth, Marian Shanahan, Timothy Dobbins, Michael Farrell, Louisa Degenhardt
Citação	CAMPBELL, Gabrielle <i>et al.</i> Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. <i>The Lancet Public Health</i> , v. 3, n. 7, p. e341-e350, 2018.
Jornal/Livro	The Lancet Public Health
Publicação	Julho de 2018

Ano	2018
Estudo	Estudo de coorte prospectivo de 4 anos
Objetivos	Investigar o uso de cannabis em pessoas com dor crônica não relacionada ao câncer que receberam prescrição de opioides, incluindo seus motivos para uso e eficácia percebida da cannabis; associações entre a quantidade de uso de cannabis e dor, saúde mental e uso de opioides; o efeito do uso de cannabis na gravidade e interferência da dor ao longo do tempo; e os potenciais efeitos de economia de opioides da cannabis.
Participantes	1.514 participantes com dor crônica não relacionada ao câncer que recebiam prescrição de opioides, recrutados em farmácias comunitárias em toda a Austrália.
Medidas e principais resultados	De início, 2091 pessoas foram triadas, das quais 1873 (90%) foram elegíveis, das quais 1514 (81%) completaram a entrevista, o que sugere boa adesão inicial. Da amostra, 44% eram do sexo masculino, com idade mediana de 58 anos, em que 49% dos participantes estão desempregados, e 31% aposentados. A média de convivência com a dor crônica não relacionada ao câncer foi de 10 anos, e a mediana de uso de opióides foi de 4 anos, com dose média equivalente de 75 mg/dia de morfina oral. A maioria dos tipos de dor foram nas costas ou pescoço (77%) e artrite (62%), e muitos relataram múltiplas causas de dor crônica, sendo 62% dor neuropática. Em relação aos opioides, para a maioria dos participantes foi prescrito oxicodona (63%), seguido por morfina (17%) e adesivos de buprenorfina (24%). Entre os participantes do estudo, 40% afirmaram ter usado cannabis em algum momento da vida, 13% no último ano, e 9% no último mês. Um em cada seis participantes relatou ter usado a cannabis para tratar a dor em algum momento, e o uso para essa finalidade aumentou ao longo do tempo de estudo. A proporção que relatou uso quase diário aumentou de 3% no início do estudo, para 7% ao final dos 4 anos. No início do estudo, os participantes que usaram cannabis para a dor, avaliaram sua eficácia média de 6,5 em 10, o que sugere impacto moderadamente eficaz na analgesia. Houve aumento de 33% para 60% na quantidade de participantes dispostos a usar cannabis ao longo dos 4 anos do estudo, o que indica mudança favorável em relação ao uso da planta. Nos meses finais do estudo, a maioria dos participantes referiu que não houve efeito da cannabis sobre os opioides, mas 22% dos participantes (no 3º ano de tratamento) e 30% (no 4º ano) relataram uma redução no uso de opioides ao usar cannabis. Dentre os motivos para o uso de cannabis ao longo do 3º e 4º ano de estudo, estão: alívio da dor (83% em ambos os anos), angústia sobre a dor (68% e 73%, respectivamente), bem como a

melhora do sono (67% e 64% respectivamente) e busca por relaxamento geral (72% e 65% respectivamente). Entre os pacientes que pararam de usar a cannabis para a dor em 3 e 4 anos, os motivos relatados foram: Efeitos colaterais (28% e 23% respectivamente), preocupações legais (26% e 18% respectivamente), dificuldade para o acesso a cannabis (18% e 20% respectivamente), ineficácia como analgésico (22% e 12% respectivamente). Em alguns dos participantes que usaram cannabis, houve relato de maior gravidade e interferência na dor e níveis mais altos de transtorno de ansiedade generalizada, independentemente da frequência do uso. Sobre a diminuição do uso de opioides, não houve diferença entre os usuários de cannabis mais frequentes e menos frequentes, mas no acompanhamento de 4 anos, os que relataram uso menos frequente apresentaram menor probabilidade de interromper os opióides do que os que não faziam nenhum uso. Foram usados diferentes modelos estatísticos para explorar a relação entre o uso anterior de cannabis e diferentes medidas e interferência de dor, e consumo de opióides entre os participantes. Sobre o uso anterior de cannabis, no modelo não ajustado os usuários diários ou quase diários apresentaram gravidade de dor maior que os que não usaram cannabis, bem como maior interferência na dor com o uso, já no modelo ajustado, não houve associação significativa entre uso anterior de cannabis e a escala de dor atual, tampouco apresentava interferência na dor. Em relação ao consumo de opioides, não foi detectado associação entre uso de cannabis e redução equivalente de morfina, em ambos os modelos estatísticos, ajustado ou não.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação ao objetivo dessa revisão, ou seja, analisar estudos que pretendem responder se a cannabis tem potencial terapêutico, promovendo analgesia dos pacientes com dor crônica, foi observado pontos de divergência e de convergência de seus resultados. Nesse sentido, vários artigos da amostra buscavam apresentar os resultados pertinentes ao uso terapêutico da Cannabis e seus derivados, focando nos seguintes aspectos: tolerabilidade e segurança, efeitos adversos, redução da dor crônica, benefício clínico comparado e influência na diminuição do uso de opioides.

Sobre a eficácia na redução da dor crônica, há certa variação nos resultados. Abrams *et al.* (2020) não encontraram diferenças significativas nas estatísticas relacionadas a intensidade da dor com uso da cannabis inalada, embora houvesse benefícios emocionais. De forma semelhante, Schimrigk *et al.* (2017) não apresenta diferença na intensidade da dor entre dronabinol e placebo, o que também é relatado por Vries *et al.* (2017), só que entre THC e placebo. Já Bellnier *et al.* (2018) apresentou melhorias estatisticamente relevantes na qualidade de vida e redução do consumo de analgésicos. Fallon *et al.* (2012) não apresentou superioridade do nabiximols, mas mostrou melhorias em algumas escalas secundárias. Apesar de não ter evidenciado eficácia analgésica do THC para pacientes crônicos, nem vantagem em relação ao placebo, Campbell *et al.* (2018) mostrou uma tendência favorável ao THC na qualidade de vida dos pacientes na escala de dor do Short-Form 36, o que demonstra a importância em se entender o impacto da terapia com THC em diferentes contextos clínicos e de pesquisa.

O potencial da cannabis na redução do uso de opioides é indicado nos estudos de Abrams *et al.* (2020), Bellnier *et al.* (2018) e Campbell *et al.* (2018). Já Schimrigk *et al.* (2017) revela a necessidade de co-analgesia para uso dos opioides com maior eficácia, porém sem relacionar a redução da dose de opioide com o uso da cannabis. Uma tendência favorável nas escalas de mudança de intensidade de dor foi identificada no estudo de Fallon *et al.* (2012) com o uso de nabiximols, e sugere um potencial efeito poupador de opioides por esse derivado de cannabis.

Os estudos analisados indicam que o uso de cannabis e/ou seus derivados podem ter impactos relevantes nos quadros álgicos e na redução da dose de opióides. Apesar disso, há uma quantidade significativa de divergências nos resultados, o que evidencia a necessidade de mais estudos a respeito, considerando a complexidade da dor crônica e das diferentes formulações de fármacos derivados da cannabis. Além disso, cabe ressaltar que o atendimento ao paciente com dor crônica pode ser beneficiado quando com uma abordagem multidisciplinar e considerando as características individuais de cada participante do estudo.

Os estudos variaram em seus resultados sobre tolerabilidade e segurança da cannabis e seus derivados. Nesse sentido, Abrams *et al.* (2020) diz que a Cannabis inalada geralmente foi bem tolerada, com relatos sobre efeitos adversos leves. Por sua vez, Schimrigk *et al.* (2017) afirmam que o uso de Dronabinol foi bem tolerado, com relatos de eventos adversos leves e com algumas interrupções do estudo a longo prazo. Bellnier *et al.* (2018), já Vries *et al.* (2017) e Fallon *et al.* (2012) também mencionaram uma boa tolerabilidade para a cannabis medicinal, e também mencionaram alguns eventos adversos leves. Por fim, no estudo de coorte de Campbell *et al.* (2018), foi identificado que alguns participantes que fizeram uso da cannabis apresentaram eventos adversos e interferência na dor, ressaltando a necessidade de avaliação mais ampla dos impactos da cannabis. Essa variedade de resultados destaca a complexidade da tolerabilidade e segurança da cannabis e seus derivados, o que sugere a necessidade de uma análise criteriosa em contextos específicos.

7 CONCLUSÃO

Apesar de haver indícios do potencial da Cannabis sativa na analgesia e redução do consumo de opioides, são necessárias mais pesquisas clínicas de robustez para atestar sua segurança, eficácia e aplicabilidade. A abordagem a dor crônica requer uma análise criteriosa da Cannabis como alternativa terapêutica, levando em conta o perfil de cada paciente e suas especificidades clínicas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação à eficácia da Cannabis sativa na analgesia, é perceptível que há uma variação nos resultados, visto que boa parte dos artigos não encontrou diferenças significativas na intensidade da dor com o uso da planta e/ou seus derivados. Porém, alguns artigos destacam a relevância na melhora da qualidade de vida e redução do consumo de analgésicos. Conclui-se então, que é importante que haja mais pesquisas nessa área a fim de compreender melhor as propriedades analgésicas dos canabinóides. Existe evidências que sugerem que o uso de canabinoides pode diminuir o uso de opioides em dor crônica, o que é de grande relevância considerando a preocupação global em relação ao abuso de opióides, podendo diminuir as taxas de dependência, overdoses e efeitos adversos associados a esses fármacos. Tais descobertas podem implicar positivamente na busca por opções de tratamento eficazes, seguras, e de menores efeitos adversos nos casos de dor crônica, aumentando o leque terapêutico dos profissionais da saúde. Ademais, os resultados do presente estudo trazem informações pertinentes a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que fazem uso da cannabis, melhorando a funcionalidade, diminuindo a dependência de medicamentos de maior risco para os indivíduos e, conseqüentemente, para a sociedade. Por fim, o presente estudo infere a urgência na obtenção de informações mais aprofundadas sobre essa temática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMS, Donald I *et al*, **Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease**, JAMA network open, v. 3, n. 7, p. e2010874–e2010874, 2020.
- AMIN, M. R.; ALI, D. W. **Pharmacology of Medical Cannabis**. Em: Advances in Experimental Medicine and Biology. [s.l.] Springer New York LLC, 2019. v. 1162p. 151–165.
- ARAÚJO, E.; RESUMO, C. Revisão de literatura-Literature review **A história da maconha no Brasil** The history of marihuana in Brazil. [s.l.: s.n.].
- BOEHNKE, Kevin F; GAGNIER, Joel; MATALLANA, Lynne; *et al*. **Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey**. The Journal of Pain, v. 22, n. 11, p. 1418–1428, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33992787/>>. Acesso em: 8 nov. 2023.
- BORGAN, F. *et al*. **The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: a meta analysis and systematic review across species**. Psychopharmacology, v. 236, n. 11, p. 3257–3270, 1 nov. 2019.
- BRUCKI, S. M. D. *et al*. **Cannabinoids in neurology - position paper from scientific departments from brazilian academy of neurology**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 79, n. 4, p. 354–369, 2021.
- CECILIO, S. A. J.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. DE .. **Cannabis versus neuromodulators in chronic pain**. BrJP, v. 6, p. 146–152, 2023.
- COOPER, Ziva D *et al*, **Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability**, Neuropsychopharmacology, v. 43, n. 10, p. 2046–2055, 2018.
- DA SAÚDE, C. *et al*. UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR **Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação**. [s.l.: s.n.].
- DA SILVA JUNIOR, E. A. *et al*. **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review**. Trends in Psychiatry and Psychotherapy, v. 44, 2022.
- DE SOUSA, A. S. *et al*. **Conhecimento da população universitária sobre o uso farmacológico da Cannabis sativa**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 29, p. e1068, 13 ago. 2019.
- DORARD, G. *et al*. **Affect dysregulation in cannabis abusers: A study in adolescents and young adults**. European Child and Adolescent Psychiatry, v. 17, n. 5, p. 274–282, ago. 2008.
- ELLIOTT, J. *et al*. **Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review**. Seizure, v. 75, p. 18–22, 1 fev. 2020.
- GONTIÈS, B. **Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica**. 2003.
- HALL, W.; WEIER, M. **Assessing the Public Health Impacts of Legalizing Recreational Cannabis Use in the USA**. Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 97, n. 6, p. 607–615, 1 jun. 2015.
- ILAN, A. B. *et al*. **Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids**. Behavioural Pharmacology, v. 16, n. 5–6, p. 487–496, 2005.

- JAN *et al*, **Cannabis-opioid interaction in the treatment of fibromyalgia pain: an open-label, proof of concept study with randomization between treatment groups**: cannabis, oxycodone or cannabis/oxycodone combination—the SPIRAL study, *Trials*, v. 24, n. 1, 2023.
- JIN, D. *et al*. **Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes**. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- JOSIMARI MELO DESANTANA *et al*, **Definition of pain revised after four decades**, *BrJP*, v. 3, n. 3, 2020.
- KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* Elsevier Ltd, , 1 ago. 2016.
- KOPPEL, B. S. *et al*. **Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders**: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* Lippincott Williams and Wilkins, , 29 abr. 2014.
- KRAYCHETE, D. C. *et al*. **Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part IV. Adverse opioid effects**. *Revista Dor*, v. 15, n. 3, p. 215–223, jul. 2014.
- KRAYCHETE, D. C.; SIQUEIRA, J. T. T. DE .; GARCIA, J. B. S.. **Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I**. *Revista Dor*, v. 14, n. 4, p. 295–300, out. 2013.
- LICHTMAN, Aron H *et al*, **Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain**, *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 55, n. 2, p. 179-188.e1, 2018.
- LIVNE, O. *et al*. **DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults**. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 195, p. 170–177, 1 fev. 2019.
- M BATLOUNI, [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]., *PubMed*, v. 94, n. 4, p. 556–63, 2010.
- M. DE VRIES *et al*, **Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study**, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 15, n. 7, p. 1079-1086.e4, 2017.
- MACKIE, K. **Cannabinoid receptors: Where they are and what they do**. *Journal of Neuroendocrinology*. *Anais...maio* 2008.
- Ministério da Saúde (BR). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor Crônica**. Portaria SAS/MS nº 1.083, de 27 de novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- MOONEY, L. J. *et al*. **Reduction in Cannabis Use and Functional Status in Physical Health, Mental Health, and Cognition**. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 13, n. 4, p. 479–487, 1 dez. 2018.
- MÜCKE, M. *et al*. **Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley and Sons Ltd, , 7 mar. 2018a.
- MÜCKE, M. *et al*. **Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley and Sons Ltd, , 7 mar. 2018b.
- ORSOLINI, L. *et al*. **Use of medicinal cannabis and synthetic cannabinoids in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review**. *Medicina (Lithuania)* MDPI AG, , 1 set. 2019. Parceiros. . [s.l: s.n.].
- PEDRO ESPADA SÁNCHEZ, J.; CANDELA GARCÍA JOSÉ PEDRO ESPADA SÁNCHEZ, E. Correspondencia: UNA REVISIÓN HISTÓRICA SOBRE LOS USOS DEL CANNABIS Y SU

REGULACIÓN AN HISTORICAL REVIEW AMONG CANNABIS USE AND ITS REGULATION. [s.l: s.n.].

RAJA, Srinivasa N *et al*, **The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises**, *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.

RENARD, J. *et al*. **Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex**. *European Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 1, p. 55–64, 1 jan. 2016.

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M.; NOBRE, M. R. C. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências**. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SCHIER, A. R. DE M. *et al*. **Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug**. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 34, p. 104–110, jun. 2012.

SCHIMRIGK, Sebastian *et al*, **Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients**, *European Neurology*, v. 78, n. 5-6, p. 320–329, 2017.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CAMPUS II-AREIA-PB CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA HELDER CAMILO DA SILVA PEREIRA ANÁLISE DO CONHECIMENTO DE BRASILEIROS ACERCA DA Cannabis sativa L. (MACONHA) E SEU USO TERAPÊUTICO NA MEDICINA VETERINÁRIA. AREIA 2020. . [s.l: s.n.].

UpToDate. Disponível em:

<https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=ANEST%2F93598&search=uso%20de%20opioides%20na%20dor&imageKey=PC%2F72705&rank=2~150&source=see_link>. Acesso em: 22 nov. 2023.

UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/opioid-use-disorder-epidemiology-clinical-features-health-consequences-screening-and-assessment?sectionName=PHARMACOLOGY&search=opioides%20para%20controle%20da%20dor&topicRef=93598&anchor=H435668591&source=see_link#H134294956>. Acesso em: 5 out. 2023.

URSI, E. S. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. 2005. 130 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.10 USP Entreteses_06_2016. [s.d.].