

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CAMPUS SANTA INÊS
ENFERMAGEM BACHARELADO

ALEXANDRE DE JESUS MELO

**MODULAÇÃO DE DOR CRÔNICA ATRAVÉS DA ANALGESIA COM O USO DE
CANABINÓIDES: uma revisão integrativa de literatura**

SANTA INÊS – MA
2024

ALEXANDE DE JESUS MEIO

**MODULAÇÃO DE DOR CRÔNICA ATRAVÉS DA ANALGESIA COM O USO DE
CANABINÓIDES: uma revisão integrativa de literatura**

Monografia apresentada à Universidade Estadual do Maranhão, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem

Orientador: Dr. Dênis Rômulo Leite Furtado

SANTA INÊS – MA
2024

ALEXANDRE DE JESUS MELO

MODULAÇÃO DE DOR CRÔNICA ATRAVÉS DA ANALGESIA COM O USO DE
CANABINÓIDES: uma revisão integrativa de literatura

Monografia apresentada à Universidade Estadual
do Maranhão, como parte das exigências para a
obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Dr. Dênis Rômulo Leite Furtado

Aprovado em: 06/02/2024

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr. Dênis Rômulo Leite Furtado (Orientador)

Universidade Estadual do Maranhão



Prof.^a Dr.^a Eliane Mendes Rodrigues

Universidade Estadual do Maranhão



Prof.^a Ma. Aline Santana Figueredo

Universidade Estadual do Maranhão

Melo, Alexandre de Jesus.

Modulação de dor crônica através da analgesia com o uso de Canabinoides: uma revisão integrativa de literatura. / Alexandre de Jesus Melo. – Santa Inês - MA, 2024.

47 f.

Orientador: Prof. Dr. Dênis Rômulo Leite Furtado.

Monografia (Graduação) – Curso de Enfermagem Bacharelado, Campus de Santa Inês, Universidade Estadual do Maranhão, 2024.

1. Dor crônica 2. Medicinal. 3. Canabinoides. I. Título.

CDU 615.211:615.32

Dedico este trabalho à mulher extraordinária que me deu a vida e me inspirou a buscar conhecimento incessantemente: minha amada mãe.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus por me amparar e dar forças pra continuar.

À minha família, expresso minha gratidão pelo constante incentivo, compreensão e suporte incondicional. O apoio emocional e as palavras de encorajamento foram a força motriz que me impulsionou nos momentos desafiadores.

Quero agradecer em especial a minha mãe, por ser essa pessoa maravilhosa e que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu não mais acreditava. Obrigado por tudo.

Gostaria de reservar um espaço especial para expressar minha profunda gratidão à pessoa que tem sido a luz e o suporte constante em minha vida, minha amada Camily.

Minha querida, sua presença ao longo deste desafiador processo foi meu maior apoio. Suas palavras de incentivo, compreensão nos momentos de pressão e o amor incondicional foram verdadeiramente inspiradores.

Aos amigos e colegas de curso, agradeço pela troca de conhecimentos, debates enriquecedores e pelo apoio mútuo ao longo deste percurso acadêmico. Compartilhar essa jornada com vocês tornou tudo mais significativo. Em especial, Vinícius, Igor, Natalia, Hil, Ivana, Ariane, Hélio, Júlio, Mateus Kelvin, vocês foram muito importantes nessa caminhada.

À totalidade do corpo docente do campus, dedico meus agradecimentos sinceros.

Quero expressar minha profunda gratidão ao meu respeitado orientador, o Prof. Dr. Dênis Rômulo L. Furtado. Sua orientação e sabedoria desempenharam um papel crucial na conclusão deste trabalho.

“Todo mundo é capaz de dominar uma dor, exceto quem a sente. ”

William Shakespeare

RESUMO

Introdução A condição dor crônica (DC) se manifesta quando o desconforto persiste por um período superior a 90 dias de maneira regular, O tratamento da dor envolve terapia farmacológica e não farmacológica. Em relação aos métodos complementares, encontra-se o uso da *Cannabis*, que tem sido utilizada para o controle da dor. Por ser um tema que envolve ainda muitos tabus e poucas publicações que façam um mapeamento dos estudos produzidos, buscou-se, com esse estudo, mapear as publicações desenvolvidas com o uso de *Cannabis* medicinal para manejo da dor crônica. **Objetivo:** Apresentar os resultados de estudos sobre o uso da *Cannabis* medicinal no controle da dor crônica. **Método:** O atual estudo trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo integrativo, nos últimos cinco anos. **Resultados e Discussão:** 14 estudos foram incluídos, sendo a maioria publicada no ano de 2022, realizados a maioria nos Estados Unidos, contendo em língua inglesa e português. A principal forma encontrada da *Cannabis* foi o óleo extraído da planta e os principais efeitos adversos foram xerostomia, sonolência e euforia. **Considerações finais:** Os resultados obtidos evidenciam que a *cannabis* demonstrou eficácia na redução das sensações dolorosas experimentadas pelos pacientes, mas, importa salientar que, devido à contemporaneidade dos estudos sobre o tema, ainda não existem investigações robustas que fundamentem de maneira inequívoca o uso seguro da *Cannabis* medicinal no controle da dor.

PALAVRAS CHAVES: medicinal; cannabis; dor crônica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain (CP) is characterized by discomfort persisting regularly for a period exceeding 90 days. Pain management involves both pharmacological and non-pharmacological therapies. Among complementary methods, the use of *Cannabis* has been explored for pain control. Given the prevalent taboos and the limited publications providing a comprehensive overview of studies conducted in this field, this study sought to map publications related to the use of medicinal *Cannabis* for chronic pain management. **Objective:** To present the results of studies on the use of medicinal *Cannabis* in chronic pain control. **Method:** This study is an integrative literature review conducted over the past five years. **Results and Discussion:** Fourteen studies were included, with the majority published in 2022, primarily conducted in the United States and presented in English and Portuguese. The primary form of *Cannabis* found was the oil extracted from the plant, and the main adverse effects reported were xerostomia, drowsiness, and euphoria. **Conclusion:** The results obtained highlight the efficacy of *cannabis* in reducing the painful sensations experienced by patients. However, it is crucial to emphasize that, due to the recent nature of studies on the subject, there is still a lack of robust investigations unequivocally supporting the safe use of medicinal *Cannabis* in pain control.

KEYWORDS: Medicinal; *Cannabis*; Chronic Pain.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Geral	15
2.2 Específico.....	15
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Uso da <i>cannabis</i> durante a História.....	17
3.2 Mecanismo de ação.....	19
4.2 Dor crônica.....	21
4.3 Canabinoides	22
4.4 Sistema endocanabinoide.....	23
4 METODOLOGIA	25
4.1 Tipo de estudo	25
4.2 Período de estudo	25
4.3 População e amostra.....	25
4.4 Análise dos dados	27
4.5 Aspectos éticos	27
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÕES.....	33
7 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS.....	44

LISTA DE SIGLAS

A.C	Antes de Cristo
AEA	Araquidonoiletanolamida
AINES	Anti Inflamatórios não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBD	Canabidiol
CBMPS	<i>Cannabis</i> based medicinal products
CB 1	Receptor Canabinóide 1
CB 2	Receptor Canabinóide 2
CB 3	Receptor Canabinóide 3
CDH	Comissão de Direitos Humanos
CM	Canabis Medicinal
DC	Dor Crônica
D.C	Depois de Cristo
DCB	Denominações Comuns Brasileiras
DCV	Doença Cérebro Vascular
GABA	Ácido Aminobutírico
NMDA	Receptores N – metil – D – aspartato
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
THC	Tetrahydrocannabinol
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde

1 INTRODUÇÃO

A experiência da dor é uma situação frequentemente encontrada que tem impacto nas atividades cotidianas, ocorrendo tanto em ambientes de cuidados médicos, locais de trabalho como em nossas casas. Em muitos casos, a dor transcende a mera indicação de um problema subjacente; ela se torna a própria aflição principal, e o foco central do tratamento é administrar e aliviar essa dor. Devido a essa situação de dor frequentemente, é desencadeada mudanças não apenas a nível do corpo físico, mas também em nossos estados emocionais e nas interações com outros indivíduos (Rigotti *et al.*, 2005).

A condição dor crônica (DC) se manifesta quando o desconforto persiste por um período superior a 90 dias de maneira regular. A razão para classificá-la como crônica é a sua capacidade de impactar de forma substancial a qualidade de vida e a expectativa de vida das pessoas que a experimentam, transformando-a em um relevante problema de saúde pública (Alves *et al.*, 2022).

A DC afeta, em média, 37% dos brasileiros, o que demonstra ser um problema notável. É fundamental salientar que a maioria das pessoas afetadas por essa condição é composta por mulheres e que seu desenvolvimento está interligado a várias patologias: Doenças reumáticas, diabetes, fibromialgia, entre outras. (Aguiar *et al.*, 2021; Brasil, 2023).

Perturbações nas atividades cotidianas, nos padrões de sono, no temperamento e nas interações sociais são desencadeadas pela dor. A dor crônica exerce um impacto significativo nas atividades diárias, especialmente quando se manifesta com intensidade moderada a severa, resultando em efeitos substanciais na qualidade de vida. Conforme indicado na literatura, há uma associação positiva entre a qualidade de vida do indivíduo e a redução na intensidade da dor (Kanematsu *et al.*, 2022).

Tanto terapias farmacológicas quanto não farmacológicas fazem parte da abordagem terapêutica para o manejo da dor. Farmacologicamente, são utilizados analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides tanto fortes quanto suaves, juntamente com outros agentes de suporte. A Escala Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere o uso de medicamentos não opioides, como o ácido acetilsalicílico, que pode ser substituído por AINEs ou paracetamol, para

indivíduos que apresentam dor leve a moderada. Neste ponto, introduz-se um medicamento de suporte, como corticosteroides, antiespasmódicos, anestésicos locais, antidepressivos e anticonvulsivantes (Brasil, 2014).

Para dor moderada, envolve a adição de um opioide suave, como codeína ou seu equivalente tramadol. Por fim, opioides potentes, como morfina ou seus substitutos, como metadona, fentanil ou oxicodona, são utilizados em situações de dor extrema. O objetivo desta abordagem progressiva e individualizada na estratificação terapêutica analgésica é maximizar o manejo da dor de acordo com o grau e a complexidade da dor (Brasil, 2012).

Contanto que seguem os protocolos de intervenção estabelecidos para o manejo da dor, as intervenções não farmacológicas podem ser altamente eficazes no tratamento de diversos tipos e intensidades de dor, e podem ser recomendadas em conjunto com o tratamento farmacológico tradicional (Alves *et al.*, 2022).

No que diz respeito aos métodos complementares para o controle da dor, várias técnicas da medicina integrativa têm mostrado promessa no alívio dos sintomas relatados por pacientes com DC. Massagem, exercício, acupuntura, e o uso de fitoterápicos são exemplos notáveis dessas técnicas. O uso de *Cannabis*, que há anos é utilizado para o controle da dor, destaca-se na última categoria (Goldstein *et al.*, 2018).

As normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) afirmam que remédios fitoterápicos podem ser adquiridos em diversas formas, incluindo plantas inteiras, fraturadas, arranhadas, trituradas ou pulverizadas. Além disso, métodos para a remoção de cera ou óleo da planta também são aplicados nesse contexto.

A *Cannabis* foi adicionada como planta medicinal à Lista Completa de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O mesmo órgão havia aprovado anteriormente o THC em 2016 e o CBD em 2015, o que representou um avanço significativo na criação de novos medicamentos e no apoio a tratamentos fitoterápicos para doenças preexistentes. A Comissão de Direitos Humanos e Legislação Participativa (CDH) realizou audiências em 2019 sobre o Projeto de Lei do Senado nº 514/2017, que tem como objetivo regular o uso da *cannabis* para gerenciar as crises epiléticas em pacientes e reduzir a dor crônica (ANVISA, 2019).

Atualmente, as prescrições para medicamentos contendo THC e CBD só podem ser emitidas por profissionais médicos. Contudo, é digno de nota que

enfermeiros, devido às suas interações prolongadas com os pacientes, têm a capacidade de reconhecer sinais e sintomas de dor, avaliar essas manifestações e fornecer os cuidados adequados para aliviá-las. Portanto, é essencial que esses profissionais estejam informados sobre o uso de métodos complementares para reduzir a dor em pacientes e estejam cientes das indicações, mecanismos de ação e efeitos colaterais dessas terapias (Andrade *et al.*, 2018)

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Mapear e analisar artigos científicos que abordem o uso de *Cannabis* medicinal no manejo da dor em pacientes com dor crônica, levando em consideração a carência de publicações que promovam a organização e síntese dos estudos existentes.

2.2 Específico

- Reunir e disseminar à comunidade científica as descobertas dessas investigações, contribuindo assim para o avanço do conhecimento sobre a aplicação desse fitoterápico.
- Identificar os principais tipos de cannabinoides utilizados para fins analgésicos e suas propriedades farmacológicas.
- Examinar o papel da enfermagem no contexto da utilização de *Cannabis* medicinal para pacientes que enfrentam dor crônica.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 Uso da *cannabis* durante a História

Investigações indicam que os primeiros usos registrados de *Cannabis* sativa datam mais de 12.000 anos, no continente asiático. Historicamente, essa planta foi utilizada como matéria-prima para a fabricação de uma ampla gama de produtos de uso diário, como cordas, têxteis e outros itens. No entanto, os efeitos psicotrópicos da planta não são mencionados. Naquela época, ainda não havia sido utilizado para fins medicinais ou recreativos (Bonini *et al.*, 2016)

A *cannabis* tem uma história milenar em muitas regiões do mundo. Os primeiros registros na China remontam à dinastia Shén Nóng, por volta de 2.000 aC. A *cannabis* é uma das muitas ervas terapêuticas empregadas na prática da medicina chinesa no oriente. Seu uso está registrado no renomado compêndio “Pen-ts'ao Ching”, que é o livro de materiais medicinais mais antigo do mundo, e remonta ao século II A.C (Andrade *et al.*, 2018).

Este compêndio lista a *cannabis* como uma das ervas medicinais com várias indicações terapêuticas. Entre as condições tratadas com *cannabis* estavam a dor reumática, constipação intestinal, distúrbios do sistema reprodutivo feminino, malária e outros problemas de saúde (Couto, 2020).

Um marco importante na história da medicina chinesa e da *cannabis* ocorreu durante o início da Era Cristã, quando Hua T'o, o fundador da cirurgia chinesa, usou um composto da planta misturado com vinho como anestésico durante cirurgias (Pisanti, 2019).

No Egito, o papiro Ebers, datado de cerca de 1500 a.C., menciona o uso tópico da *cannabis* para tratar processos inflamatórios. Esse documento antigo revela que os egípcios já estavam explorando os benefícios terapêuticos da planta (Klumper, 2019).

Há materiais que relatam o uso da *cannabis* no Império Romano. O livro 'Naturalis Historia' de Plínio, o Velho, contém uma quantidade significativa de informações sobre a utilização da planta naquela época. O autor discutiu suas propriedades medicinais, indicando o uso para tratar inflamações, artrite e outras patologias semelhantes, mas não há menções sobre os efeitos psicoativos da planta (Couto, 2020).

Além de Plínio, outro autor conduziu estudos sobre a utilização da planta. Dioscórides, em uma de suas observações, concluiu que a aplicação de doses provenientes do cozimento da raiz reduziria processos inflamatórios (Andrade *et al.*, 2018).

Na Grã-Bretanha, a *cannabis* tornou-se bastante difundida devido ao uso pela família real, que a experimentou como uma opção de tratamento para várias condições médicas, desde cólicas menstruais até problemas respiratórios. Russell Reynolds, médico da família real, foi o responsável por introduzir essa terapia à realeza. As prescrições realizadas por Russell seguiam as mesmas indicações que são seguidas nos dias de hoje, o que demonstra a eficácia contínua dessa terapia ao longo do tempo (Crocq, 2020).

No final da década de 1930, mais precisamente em 1937, a *cannabis* experimentou um notável declínio nos Estados Unidos. Inicialmente, foi instituída a imposição de tributação sobre a maconha, seguida pela sua exclusão da farmacopeia americana. Em 1961, a planta foi submetida a um regime ainda mais rigoroso, sendo categorizada sob controle estrito, juntamente com a heroína, após a ratificação da Convenção Única das Nações Unidas sobre Entorpecentes. Esse período assinalou o término da denominada "Idade do Ouro da *Cannabis*". Em 1970, nos Estados Unidos, a *cannabis* foi oficialmente designada como uma substância entorpecente, resultando na suspensão de pesquisas e estudos clínicos por um extenso período (Leal *et al.*, 2016).

Na década de 1980, emergiram as primeiras iniciativas visando reavivar o debate sobre o uso da maconha, focalizando particularmente em seu potencial terapêutico. O ponto de virada ocorreu em 1996, quando a Califórnia se destacou como o pioneiro estado americano a legalizar a *cannabis* para fins medicinais, além de permitir o porte em quantidades reduzidas. A partir de 1º de janeiro de 2016, um total de 25 estados nos Estados Unidos promulgaram legislações semelhantes, conferindo legitimidade ao uso da maconha. (Samorini, 2016)

Em 8 de novembro do mesmo ano, por meio de um processo de votação, a proposta 64 foi aprovada, contemplando não apenas o uso e porte de maconha por adultos a partir dos 21 anos, mas também autorizando o cultivo em residências particulares. Somente a partir de 1º de janeiro de 2018, a Califórnia obteve a prerrogativa de conceder licenças para estabelecimentos envolvidos no comércio de *cannabis* medicinal e recreativa, possibilitando a compra e venda em instalações

legais. Esse cenário culminou em receitas substanciais, contribuindo significativamente para o tesouro público dos Estados Unidos a cada ano (Gali *et al.*, 2021).

A introdução da *cannabis* no Brasil ocorreu durante o ano de 1549, correlacionada à chegada dos escravos ao país, conforme atestado em um documento oficial do Ministério das Relações Exteriores do Governo Brasileiro datado de 1959. A coroa portuguesa, impulsionada por incentivos econômicos, uma vez que a *cannabis* naquele período apresentou diversas aplicações na fabricação de vestuário e até mesmo na construção naval, promoveu a indústria do cultivo e utilização dessa planta. promoveu o cultivo da planta durante o século XVIII. Ao longo do tempo, a *cannabis* deixou de ser utilizada exclusivamente com finalidades medicinais pelos escravos, expandindo-se para a cultura indígena, que passou a realizar seu próprio cultivo da substância (Baron *et al.*, 2018).

Essa contextualização histórica sugere que a maconha, em seus primórdios no Brasil, esteve associada predominantemente às populações marginalizadas. Nota-se, portanto, que ao longo do tempo, a elite branca declarou um decreto de interesse na substância. Este cenário histórico instiga a reflexão sobre as dinâmicas sociais que vincularam a maconha a estratos sociais menos favorecidos, enfatizando, por fim, a evolução de seu status perante a elite branca ao longo do tempo que foi perdendo o interesse na planta (Samorini, 2016).

3.2 Mecanismo de ação

No início dos estudos sobre a *cannabis*, foram encontrados mais de uma centena de canabinoides diferentes. O tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são dois desses compostos que se destacam, enquanto o THC foi identificado somente em 1964, o CBD foi isolado pela primeira vez em 1940, representando um avanço significativo na compreensão dos componentes ativos da maconha. O principal ingrediente psicoativo da *cannabis* é o THC. Em contraste, o CBD não produz quaisquer efeitos psicoativos; em vez disso, sendo capaz de diminuir alguns dos efeitos negativos do tetraidrocanabinol (Pertwee, 2006).

Os receptores CB1 e CB2, que estão conectados à proteína G, bem como um terceiro receptor chamado CB3, que é comparativamente menos discutido na literatura, trabalham todos juntos para apoiar a complexa funcionalidade do sistema

endocanabinóide. Esses receptores são cruciais para a transmissão de sinais e a modulação de muitos processos fisiológicos (Baron *et al.*, 2018).

Um passo importante para a compreensão do sistema endocanabinóide e dos efeitos dos canabinóides no corpo humano foi dado com a descoberta dos endocanabinóides. Pesquisadores isolaram o primeiro canabinóide endógeno, às vezes referido como araquidonoiletanolamida (AEA) ou anandamida, em 1992, apenas quatro anos após a descoberta do receptor CB1. Desde então, ficou evidente que nosso próprio sistema biológico cria um tipo de canabinóide endógeno, o que levou a um conhecimento mais completo dos mecanismos fisiológicos e farmacológicos subjacentes e aumentou a importância de toda a pesquisa sobre *cannabis* (Crocq, 2020).

Os endocanabinóides são substâncias orgânicas produzidas pelo corpo que se comunicam com os receptores canabinóides, agindo como moléculas sinalizadoras. Sua principal função é manter a homeostase, o equilíbrio interno do organismo (Rosante *et al.*, 2021).

Os ligantes canabinóides endógenos funcionam ativando seus receptores associados e são derivados do ácido araquidônico. Dois dos canabinóides endógenos mais conhecidos e essenciais, a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, atuam como principais mediadores na sinalização e ativação do sistema endocanabinóide. Para compreender o complexo funcionamento do sistema endocanabinóide e seu impacto na regulação de processos fisiológicos complexos, é fundamental ter um profundo entendimento desses produtos químicos endógenos (Gregorio *et al.*, 2019).

Os sistemas nervosos periférico e central incluem ambos os receptores CB1 acoplados à proteína G, que estão amplamente distribuídos no SN. Esses receptores estão particularmente presentes em circuitos anatômicos ligados à percepção da dor e são expressos em terminais nervosos centrais, periféricos e pré-sinápticos. É vital observar que esses receptores CB1 têm uma alta afinidade pelo tetraidrocannabinol (THC) e que essa afinidade está fortemente relacionada aos efeitos psicológicos observados em cepas específicas da planta CS (Marzo *et al.*, 2011).

A hiperpolarização pré-sináptica e o fechamento sequencial dos canais de cálcio resultam na supressão de neurotransmissores, tanto inibitórios quanto excitatórios. Esses neurotransmissores, encontrados nas sinapses excitatórias e inibitórias, incluem substâncias químicas como 5-hidroxitriptamina (serotonina),

glutamato, ácido aminobutírico (GABA), norepinefrina, dopamina, d-aspartato, acetilcolina e colecistoquinina. De acordo com Raichlen *et al.*, (2012), essa ativação pode, então, ter um efeito indireto nas vias da dor, afetando sistemas que estão envolvidos com receptores de opioides, serotonina e N-metil-d-aspartato (NMDA).

Devido a capacidade de controlar a liberação de dopamina, os receptores CB2 desempenham um papel crucial no alívio da dor. Esses receptores são encontrados em diversas localizações, incluindo células do sistema imunológico, tecidos periféricos e no sistema nervoso central (SNC). Eles impactam uma variedade de processos, como a liberação de quimiocinas e citocinas, bem como o movimento de células de neutrófilos e macrófagos, para mencionar apenas alguns (Zhang *et al.*, 2017).

A função dos canabinoides endógenos ou naturais nesta situação ainda é parcialmente compreendida. Dada a complexidade envolvida na etiologia dos distúrbios dolorosos, incluindo a dor neuropática crônica, o estudo e a regulação do sistema canabinóide surgem como uma estratégia altamente atrativa (Mucke *et al.*, 2018).

4.2 Dor crônica

A dor é definida como "uma experiência desagradável que envolve aspectos sensoriais e emocionais, associada a dano tecidual real ou potencial" pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP). A dor pode ser categorizada como aguda ou crônica com base em sua duração. A dor crônica (também conhecida como DC) é definida como dor que persiste por mais de três meses após uma lesão ou que está associada a doenças patológicas crônicas que resultam em dor contínua ou recorrente (Treede *et al.*, 2015).

O limite de três meses é frequentemente utilizado como critério para diferenciar a dor aguda da crônica no estudo da dor musculoesquelética não relacionada ao câncer. No entanto, um período de seis meses é frequentemente empregado para essa distinção em contextos de pesquisa científica (Vieira *et al.*, 2019).

A dor sempre foi uma parte essencial da experiência humana, atuando como um sinal de alerta em circunstâncias de risco de vida. Mas a manutenção de nossa espécie requer uma fusão sofisticada de componentes emocionais, cognitivos e

sensoriais que possibilitem reações adequadas a estímulos desagradáveis (Fleming, 2009).

No contexto brasileiro, a dor crônica é vista como uma preocupação de saúde pública, sendo fundamental avaliar regularmente a sua prevalência, ou seja, o número total de indivíduos afetados pela doença em um período específico. Estima-se que 60 milhões de pessoas no Brasil sofrem de dor crônica, representando cerca de 28% da população brasileira (Leal *et al.*, 2016).

Conforme Curkovic (2007), a dor crônica é um grave problema de saúde que causa miséria e tem um grande impacto financeiro na sociedade. Dois fatores principais tornam o seu tratamento particularmente difícil: primeiro, é caracterizado pela persistência, muitas vezes não melhorando por si só ou não respondendo a terapias anteriores; segundo seus efeitos duradouros na vida dos pacientes, causam estresse e sofrimento perceptíveis e um declínio substancial na qualidade de vida, resultando frequentemente em mudanças comportamentais (Russo, 1998).

4.3 Canabinoides

Três espécies proeminentes de plantas, membros da família *Cannabaceae*, compõem o gênero *Cannabis*: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Embora tenham se passado milênios desde que a planta hoje conhecida como maconha foi utilizada pela primeira vez para aliviar a dor, somente recentemente evidências substanciais foram disponibilizadas, fornecendo uma base de conhecimento a respeito da sua eficácia terapêutica. Simultaneamente, os dados disponíveis indicam resultados encorajadores no que diz respeito ao manejo da dor em diversos cenários, como a dor crônica (Mucke *et al.*, 2018).

Pelo menos 144 fitocannabinoides diferentes foram identificados como sendo produzidos pela planta *cannabis*, e essa lista está em constante atualização. Ao longo dos anos, muitas pesquisas têm sido realizadas para explorar o potencial desses cannabinoides para uso medicinal. Entre eles, os principais ingredientes ativos encontrados na planta *cannabis*, o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), têm sido objetos de numerosos estudos médicos (Romero *et al.*, 2017).

Diferentes indicações terapêuticas são resultantes dos distintos mecanismos de ação e efeitos desses cannabinoides. Os benefícios proporcionados por cada tipo

de planta de *cannabis* dependem das diferentes quantidades desses componentes, que variam conforme a espécie da planta de *cannabis* (Hanus, 2016).

É crucial esclarecer a terminologia científica nesta área, pois frequentemente causa confusão. A designação "canabinoides" abrange todos os ligantes dos receptores canabinoides, independentemente da sua origem (sejam eles sintéticos, endógenos - conhecidos como endocanabinoides - ou da *cannabis*, denominados fitocanabinoides).

Essas substâncias compartilham semelhanças, especialmente em termos de efeitos a nível molecular. No entanto, nem todas essas substâncias, especialmente aquelas usadas no alívio da dor, têm aplicação terapêutica (Turcotte *et al.*, 2010).

A principal fonte das propriedades medicinais da planta *cannabis* é o quantitativo de THC. Embora o THC tenha afinidade semelhante para ambos os tipos de receptores ele interage com os receptores CB1 de forma mais potente do que com os receptores CB2. Tem a capacidade de atuar nos receptores CB2 como agonista ou antagonista (Allan *et al.*, 2018).

O THC estimula o apetite reduz a pressão intraocular, tem propriedades analgésica, ansiolítica, antiemético, além de influenciar outros processos fisiológicos através da ativação do receptor CB1. As principais enzimas responsáveis por catalisar o metabolismo do THC no fígado são as enzimas do citocromo P450, enquanto o tecido pulmonar e cardíaco também está de alguma forma implicado neste processo. O THC não pode ser processado no fígado porque o CBD interage com o THC para suprimir a via oxidativa do CYP2C. No entanto, esta interação não resulta em aumento do THC plasmático (Marco *et al.*, 2012).

4.4 Sistema endocanabinoide

Dois receptores acoplados a proteína G chamados de receptor canabinóide 1 (CB1) e receptor canabinóide 2 (CB2) são os principais mediadores do sistema endocanabinóide. É fundamental ressaltar que existem outros receptores no sistema além destes, embora estes sejam os mais pesquisados. Além de CB1 e CB2, vários receptores adicionais, tais como os relacionados com a proteína G, canais iônicos e receptores nucleares, são importantes na interação com canabinóides (Battista *et al.*, 2012)

A anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos produzidos a partir do ácido araquidônico e funcionam como agonistas dos receptores CB1 e CB2, são os endocanabinóides mais antigos conhecidos e mais extensivamente pesquisados (Fowler, 2013).

Mais tarde, vários endocanabinóides foram identificados, como o éster 2-araquidonilglicerílico, a virodamina e a N-araquidonildopamina. À medida que os precursores de fosfolípidos nas membranas se decompõem, estas moléculas são criadas conforme necessário e, ao contrário de outros neurotransmissores, não são preservadas. As enzimas hidrolíticas que decompõem esses neurotransmissores incluem a glicerol lipase (MAGL), que decompõe apenas o 2-AG, e a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), que decompõe o AEA e o 2-AG (Fonseca *et al.*, 2013).

As muitas funções fisiológicas dos receptores cannabinoides refletem-se na expressão variada e variável destes receptores em diferentes tecidos e órgãos. O sistema nervoso central (SNC) contém a maioria dos receptores CB1, assim como o sistema nervoso periférico. A maior parte da expressão do receptor CB2 ocorre em tecidos periféricos, particularmente em células do sistema imunológico, como leucócitos, baço e amígdalas (Rosante *et al.*, 2021).

O receptor acoplado à proteína G mais prevalente no sistema nervoso central (SNC), particularmente no neocórtex, cerebelo e sistema límbico, é o receptor CB1. Atua principalmente bloqueando a liberação de neurotransmissores, modificando, portanto, uma série de vias, incluindo os sistemas dopaminérgico, glutaminérgico e GABAminérgico (Romero *et al.*, 2017).

É importante notar que o receptor CB1 é expresso de forma mais sutil neste contexto do que os receptores opioides, que estão amplamente distribuídos nas regiões reguladoras cardiorrespiratórias do SNC (Leal *et al.*, 2016).

O sistema endocanabinóide exerce uma regulação abrangente em diversos processos fisiológicos, incluindo, mas não se limitando a, apetite, regulação do humor, consolidação da memória, percepção da dor, resposta inflamatória e metabolismo. A crescente atenção e pesquisa nessa esfera derivam do notável potencial para modular o sinal endocanabinóide por meio de compostos direcionados aos receptores desse sistema. Esse interesse reflete a busca contínua por compreender e alavancar as implicações terapêuticas associadas à manipulação do sistema endocanabinoide, evidenciando assim uma área promissora de investigação científica.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O atual estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, exploratória, prospectivo com abordagem qualitativa dos dados.

Para a construção desse estudo, utilizou-se o método proposto por Souza; Silva & Carvalho (2010), seguindo seis estágios distintos e consecutivos: Elaboração da pergunta norteadora; Busca ou amostragem na literatura; Coleta de dados; Análise crítica dos estudos incluídos; Discussão dos resultados e Apresentação da revisão integrativa.

4.2 Período de estudo

A pesquisa foi conduzida em setembro de 2023.

4.3 População e amostra

A busca foi realizada em setembro de 2023, nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed) e Google Acadêmico.

Os descritores utilizados para obtenção dos estudos foram “Chronic Pain” (D1), “*Cannabis*” (D2), “Medicinal” (D3), associados pelo operador boelano “AND” da seguinte forma “D1” AND “D2” AND “D3”, de modo que fosse possível ampliar ao máximo o número de estudos encontrados.

Seguindo as etapas para a realização da revisão integrativa, partiu-se para a elaboração da pergunta norteadora: Quais as evidências científicas do uso de canabinóides no manejo da dor crônica?. Na etapa inaugural do processo metodológico, dois revisores designados, identificados pelas iniciais AJ e DR, conduziram de maneira independente a avaliação dos títulos e resumos dos estudos identificados durante a fase de busca. Os critérios preestabelecidos para inclusão

foram aplicados rigorosamente, e os estudos que atenderam a esses critérios foram selecionados para uma leitura e análise abrangente por parte desses revisores.

A leitura integral e a análise minuciosa dos estudos foram realizadas em conformidade com os protocolos e diretrizes estabelecidos para a pesquisa. Esta fase inicial do processo de revisão integrativa visou identificar e selecionar estudos que estivessem alinhados com os objetivos e critérios de inclusão predefinidos, estabelecendo, assim, uma base sólida para as fases subsequentes da análise e síntese dos dados pertinentes à pesquisa em questão.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados na íntegra e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 5 anos, com descritores presentes em título e/ou resumo.

A partir dessa busca, foram encontrados 1310 estudos. Após leitura pareada dos títulos e resumos para constatar quais se adequaram aos critérios de exclusão estabelecidos, 250 foram excluídos por não estarem disponíveis gratuitamente, 522 foram excluídos por não abordarem a temática do estudo, 132 foram excluídos por estarem fora do período estabelecido, 33 repetidos nas bases de dados 24 foram excluídos por serem dissertações e 122 foram excluídos por não serem textos completos, sendo selecionados 226 estudos. Após a leitura na íntegra desses estudos, foram selecionados para compor a revisão 14 estudos com o propósito de oferecer uma visão abrangente e abordar, de maneira completa, o tema em questão. Esses estudos constituem uma compilação de informações que engloba resultados, considerações sobre vieses e limitações. A inclusão desses aspectos é fundamental para uma análise completa e aprofundada das informações e resultados obtidos na pesquisa.

Para coleta de dados foi utilizado um formulário conciso que permitiu compreender os objetivos propostos. Contendo questões referentes aos estudos analisados, quanto ao autor principal, título, ano de publicação, objetivo, descritores, tipo de pesquisa, estruturas relevantes e conclusões alcançadas. Os dados foram obtidos através de leitura exaustiva de cada artigo selecionado, visando identificar suas características e as estruturas relevantes contidas sobre a temática.

4.4 Análise dos dados

Para suporte de organização dos dados obtidos, os programas Word e Excel licenciados pelo pacote office 2016, acessados por meio de e-mail institucional, foram utilizados para finalização desta pesquisa.

4.5 Aspectos éticos

O estudo foi embasado por meio de artigos disponíveis em domínio público, portanto dispensa a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução 466, 12 de dezembro de 2012.

5 RESULTADOS

A busca realizada para o desenvolvimento desta revisão integrativa culminou em 1310 estudos. Após leitura pareada dos títulos e resumos para constatar quais se adequaram aos critérios de exclusão estabelecidos, 251 foram excluídos por não estarem disponíveis gratuitamente, 523 foram excluídos por não abordarem a temática do estudo, 132 foram excluídos por estarem fora do período estabelecido, 33 repetidos nas bases de dados, 24 foram excluídos por serem dissertações e 122 foram excluídos por não serem textos completos, sendo selecionados 225 estudos. A busca pelos estudos ocorreu em variados bancos de dados científicos e os estudos, inicialmente, foram agrupados de acordo com a plataforma nos quais foram encontrados para, então, submetidos aos critérios acima, serem ou não incluídos nesta revisão.

Após a leitura na íntegra desses estudos, foram selecionados para compor a revisão 14 pesquisas com o propósito de oferecer uma visão abrangente e abordar, de maneira completa, o tema em questão. Esses estudos constituem uma compilação de informações que engloba resultados, considerações sobre vieses e limitações. A inclusão desses aspectos é fundamental para uma análise completa e aprofundada das informações e resultados obtidos na pesquisa. Como se trata, ademais, de uma revisão do tipo integrativa, apresenta nesta pesquisa uma síntese das informações referentes ao uso da *cannabis* medicinal e a *cannabis* de uso livre para o tratamento da dor crônica, o que possibilita, dessa maneira, a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

No que se refere aos estudos para a revisão de modo mais específico, a busca localizou pesquisas publicadas internacionalmente em consonância com os critérios prévios estabelecidos, redigidas em inglês e português e publicadas no portal *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/PubMed) e obtidas, as nacionais, no portal de acesso a bancos de dados científicos Google Acadêmico. Algumas características desses estudos, utilizados para esta revisão integrativa, podem ser observadas na tabela abaixo que contém informações quanto à autoria, título, ano, método empregado no estudo e síntese de resultados dos estudos utilizados.

Quadro 1 - Características dos artigos de acordo com seus respectivos autores, títulos em inglês e português, método e resultados.

Autoria	Título	Título em Português	Método	Resultados
TAIT et al., 2023	Clinical outcome data of chronic pain patients treated with cannabis-based oils and dried flower from the UK Medical Cannabis Registry	Dados de Resultados Clínicos de Pacientes com Dor Crônica Tratados com Óleos e Flores de Cannabis do Registro de Cannabis Medicinal do Reino Unido:	Estudo de coorte prospectivo	Tanto os CBMPs à base de óleo quanto os de flores secas estão associados à melhoria da QVRS a longo prazo em pacientes com dor crônica.
NGUYE N et al., 2023	<i>Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017-2019</i>	Alterações nas Dosagens de Opióides Prescritas Entre Pacientes que Recebem Cannabis Medicinal para Dor Crônica, Estado de Nova York, 2017-2019	Estudo de coorte	Receber <i>cannabis</i> medicinal por mais tempo está associado à redução na dosagem de opióides de pacientes que fazem uso destes.
BICKE T et al., 2023	Use of Cannabis and Other Pain Treatments Among Adults With Chronic Pain in US States With Medical Cannabis Programs	Uso de Cannabis e Outros Tratamentos para a Dor Entre Adultos com Dor Crônica em Estados dos EUA com Programas de Cannabis Medicinal	Estudo transversal	No Estudo, com os Estados dos EUA, 3 em cada 10 pessoas relataram usar cannabis para controlar a dor.

ZLOCZOWER et al., 2022	Risk and benefit of cannabis prescription for chronic non-cancer pain	Risco e Benefício da Prescrição de Cannabis para Dor Crônica não Relacionada ao Câncer:	Estudo quantitativo	O uso de cannabis foi associado à redução do uso de opioides.
KAWKA et al., 2021	Clinical Outcome Data of First Cohort of Chronic Pain Patients Treated With Cannabis-Based Sublingual Oils in the United Kingdom: Analysis From the UK Medical Cannabis Registry	Dados de Resultados Clínicos do Primeiro Grupo de Pacientes com Dor Crônica Tratados Com Óleos Sublinguais à Base de Cannabis no Reino Unido: Análise do Registro de Cannabis Medicinal do Reino Unido:	Estudo coorte	O tratamento da dor crônica com regimes de prescrição selecionados de óleos CBMP sublinguais (Adven) está associado a uma melhoria nos resultados específicos da dor, além da QVRS e da qualidade do sono auto-relatada.
ORHURHU et al., 2020	Cannabis Use in Hospitalized Patients with Chronic Pain	Uso de Cannabis em Pacientes Hospitalizados com Dor Crônica:	Estudo descritivo	O consumo de cannabis aumentou substancialmente entre 2011 e 2015.
SAFAKISH et al., 2020	Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study	Cannabis Medicinal para o Manejo da Dor e Qualidade de Vida em Pacientes com Dor Crônica: Estudo Observacional Prospectivo	Estudo observacional prospectivo	Os resultados deste estudo somam-se à evidência cumulativa em apoio à <i>cannabis</i> medicinal à base de plantas como uma opção de tratamento segura e eficaz e potencial substituto de medicação opioide ou terapia de reposição para o tratamento de sintomas e qualidade de vida na dor crônica.

BOEH NKE et al., 2019	Cannabis Use Preferences and Decision-making Among a Cross-sectional Cohort of Medical Cannabis Patients with Chronic Pain.	Preferências de Uso de Cannabis e Tomada de Decisão em uma Coorte Transversal de Pacientes com Dor Crônica em Tratamento com Cannabis Medicinal:	Estudo descritivo	A grande variabilidade no consumo de <i>cannabis</i> entre os diferentes grupos indica a necessidade de mais investigação para saber como as rotinas de consumo específicas se relacionam com os resultados clínicos.
BOEH NKE et al., 2019	Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain.	De Pílulas para Erva: Análises Observacionais de Substituição de Cannabis Entre Usuários de Cannabis Medicinal com Dor Crônica:	Estudo descritivo	O estudo corrobora a hipótese cannabis como substituto dos opióides, documentada extensivamente na literatura.
POLI et al., 2018	Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial.	Cannabis Medicinal em Pacientes com Dor Crônica: Efeito no Alívio da Dor, Incapacidade Causada pela Dor e Aspectos Psicológicos. Ensaio Clínico Não Randomizado Prospectivo de Braço Único	Ensaio clínico prospectivo não randomizado de braço único	O estudo sugere que a terapia com Cannabis, como adjuvante da terapia analgésica tradicional, pode ser uma ferramenta eficaz para tornar mais eficaz a gestão da dor crônica e das suas consequências na dimensão funcional e psicológica.
BARON et al., 2018	Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and	Padrões de Uso de Cannabis Medicinal, Análise de Variedades e Efeito de Substituição entre Pacientes com	Pesquisa quantitativa	A dor crônica foi a razão mais comum para o consumo de <i>cannabis</i> , consistente com a maioria dos registros.

	chronic pain in a medicinal cannabis cohort	Enxaqueca, Dor de Cabeça, Artrite e Dor Crônica em uma Coorte de Cannabis Medicinal		
JOHAL et al., 2020	Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis	Canabinoides em Dor Crônica não Relacionada ao Câncer: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise	Revisão Sistemática e metanálise	Medicamentos canabinóides foram muito superiores ao placebo no tratamento da dor crônica, porém
PANTOJA et al., 2022	Cannabis e dor: uma revisão de escopo		Revisão de escopo	Existem evidências, embora limitadas, que apoiam a eficácia dos medicamentos à base de cannabis. No entanto, essa evidência é insuficiente para fornecer quaisquer recomendações de canabinóides na prática clínica.
MATIAS et al., 2022	Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática		Revisão Sistemática	Para os autores, existem benefícios da cannabis para o tratamento da dor crônica, mas há necessidade de estudos mais detalhados.

Fonte: autoral (2023).

6 DISCUSSÕES

Conforme elucidado anteriormente, o compilado de pesquisas que compõem esta revisão é de estudos publicados em português e inglês, o que permite analisar a problemática nacional e internacionalmente. As pesquisas, conforme se estabeleceu anteriormente, abordam a temática da *cannabis* medicinal como tratamento para a dor crônica e outras discutem alguns aspectos informativos e descritivos desse consumo. Outras informações referentes aos aspectos da dor e aspectos subjacentes a ela também podem ser observadas nos estudos, especialmente no que se refere à relação dor, analgesia e uso de *cannabis* medicinal.

Nesse sentido, convém pontuar que Orhurhu *et al.*, (2020) desenvolveram um levantamento de dados com base numa plataforma de controle de dados nacionais, *National Inpatient Sample (NIS) database*, para averiguar a quantidade de pacientes que fizeram a utilização da *cannabis* e que possuíam dor crônica em situação de hospitalização, uma vez que isso era possibilitado pelo banco de dados utilizado. O crescimento de pacientes com dor crônica que faziam uso de *cannabis* medicinal, precisamente 33.189 em 2011 e 72.115 em 2015, foi a primeira constatação dos autores. Esse crescimento está associado, reportam os autores, à popularização, à desestigmatização e ao aval do Estado (nos EUA) e outros aspectos podem ajudar a explicar o crescimento dos usuários.

Numa perspectiva comparativa, Costa (2022) ilustra as dificuldades do uso de medicamentos cannabínicos resultantes principalmente da extensa burocracia governamental para o acesso a esses medicamentos nacionalmente. As discussões sobre adesão a esses tratamentos são recentes e, além disso, há uma forte estigmatização e desinformação quanto ao uso da *cannabis* e, em complementaridade, aos seus derivados, o que causa dificuldades quanto ao avanço da terapêutica a partir desses substratos. É possível, no entanto, observar lentos avanços como sugere a autora, exemplificados pela existência da RDC 570/2021, que descreve os requisitos e processos para que as pessoas importem produtos derivados da *cannabis* para uso pessoal, mediante prescrição de um profissional legalmente qualificado, para tratamento de saúde.

Em retorno às asserções quanto ao uso dos canabinóides para modulação de dor crônica, Orhurhu *et al.*, (2020) informam que os pacientes que faziam uso de *cannabis* por meio de vaporização apresentaram bons resultados quanto à melhoria

dos quadros de dor que atravessavam. Em relação às origens das dores, foram listados pacientes com síndrome de dor regional crônica (1,25–1,96%), trauma (5,23–8,98%), espondilose 0,57–1,2%), síndrome da cirurgia de retorno falho (0,47–0,97%) e outros diagnósticos de dor crônica (2,4–3,49%). Matias *et al.*, (2022), pontuam por sua vez, numa revisão sistemática, que embora as evidências de eficácia do tratamento de dor crônica com *cannabis* seja variável, os pacientes relatam sentir melhorias, o que possibilita depreender que há algum nível de benefício, mas ainda incerto e carente de mais investigações que possibilitem compreender de maneira mais específica. Ambos os estudos atestam para melhorias no quadro de dor crônica, verificadas via integração de dados no caso e por meio de sistematização de estudos científicos, como no caso do segundo estudo.

Nesse mesmo sentido, Poli *et al.*, (2018), por meio de um ensaio clínico prospectivo não randomizado de braço único apontaram que o controle da dor crônica e seus efeitos nas esferas funcional e psicológica podem ser melhorados com o uso da terapia com *cannabis*, além da medicação analgésica convencional.

Esses achados contrapõem, por sua vez, os achados de Pantoja-Ruiza *et al.*, (2022) que afirmam que as pesquisas científicas realizadas não verificam de maneira acabada a eficiência do uso de medicamentos à base de *cannabis* para o tratamento de dor, especialmente dor crônica. Cabe a ressalva, nesse sentido, que os últimos autores realizaram uma revisão de escopo, o que limita a averiguação de resultados mais robustos, mas que é um bom método para reunião de dados reportados à comunidade científica, credibilizando, assim, os resultados.

Por fim, sintetizam os últimos autores que a *cannabis* como terapia para a dor requer uma pesquisa extensa para identificar as vantagens e os riscos aos quais os pacientes estarão expostos. Além disso, o melhor método de administração e a melhor dose ainda não foram determinados, mas apontam esperança para essas respostas no futuro, dado o aumento no uso da *cannabis* para esse fim. Ressalta-se ainda que Poli *et al.*, (2018), embora tenham apresentados resultados avaliados como positivos, também foram tácitos ao afirmar que sua pesquisa possuía limitações e que eram necessários estudos posteriores para avaliação mais acurada.

Tait *et al.*, (2023) realizaram um estudo de coorte prospectivo de pacientes do UKMCR tratados com flor seca inalada (Adven® EMT2, Curaleaf International, Guernsey, Reino Unido), óleo sublingual/oral à base de triglicerídeos de cadeia média (Adven®, Curaleaf International, Guernsey, Reino Unido), ou uma combinação de

ambos para dor crônica foi realizada. Assim, trezentos e quarenta e oito (45,7%), 36 (4,7%) e 377 (49,5%) pacientes foram tratados com óleos, flores secas ou ambos, respectivamente. Os resultados desse estudo mostram que, após seis meses, o tratamento de pacientes com dor crônica com óleo, flores secas ou uma combinação de ambos os medicamentos à base de *cannabis* (CBMPs) está relacionado a aumentos estatisticamente significativos no alívio da dor e na qualidade do sono. Além disso, os pacientes que receberam óleos ou ambos os tipos de medicamentos à base de *cannabis* (CBMPs) relataram sentir-se menos ansiosos e ter melhor funcionamento em suas vidas normais. Os pacientes aos quais foram prescritos ambos os CBMPs relataram aumentos em sua mobilidade e capacidade de autocuidado.

Os resultados do estudo corroboram os achados em 2018, de Poli *et al.*, pois concluem afirmando que as descobertas implicam que os indivíduos com dor crônica que tomam CBMPs à base de óleo e de flores secas obtêm melhorias a longo prazo, ressaltando que alguns grupos estão mais propensos a efeitos colaterais, o que demanda da comunidade médica expertise quanto à recomendação e atenta para o fato de que ainda são necessárias mais pesquisas para uma compreensão mais robusta e panorâmica do uso de *cannabis* para o tratamento da dor crônica.

Nguyen *et al.*, (2023), por sua vez, realizaram um estudo de coorte, com uma amostra de 8.165 pacientes, que receberam, entre 2017 e 2019, opioides de longo prazo (LOT) e *cannabis* medicinal (MC). De acordo com essa análise de coorte, o uso prolongado de MC (*cannabis* medicinal) foi associado a dosagens menores de opióides e os indivíduos que iniciaram o estudo com dosagens mais altas de opióides tiveram reduções maiores de consumo, o que sugere, pelo menos inicialmente, que o uso da *cannabis* pode ser um excelente aliado para o tratamento da dor crônica. Esse estudo sugeriu, ademais, que havia uma constante de proporcionalidade por parte do consumo de *cannabis* e que o seu uso em função de opióides estava relacionado ao tempo de uso, assim como intensidade de uso também.

Ao que descreveram e aportam os autores, podem ser verificados vários benefícios no uso da *cannabis* com vista ao seu efeito de analgesia e, em função disso, substituição ou redução drástica na quantidade de opióides utilizados. Esses dados, no entanto, contrastam os dados apresentados por Johal *et al.*, (2020) que informam que a *cannabis* não demonstrou efeito significativo sobre os analgésicos típicos para dor crônica quando comparada, embora, se analisada de maneira isolada, tenha apresentado efeito moderado.

Dessa maneira, também em concordância com os resultados de Poli *et al.*, (2018) os resultados de Nguyen *et al.*, (2023) fornecem fortes evidências para os médicos em relação às possíveis vantagens da MC (*cannabis* medicinal) em termos de redução da carga de opióides para pacientes com dor crônica e, talvez, até mesmo da redução do risco de overdose. Como o consumo de opióides cresceu substancialmente no mundo e o risco de envenenamento por uso indiscriminado pode ocorrer, com o desenvolvimento de mais estudos, assim como sugerem os pesquisadores, mediante bons resultados e robustez científica, quanto à eficácia do uso, tem-se não só um recurso médico para o tratamento de dores, como um potencial agente de evitação de mortes por overdose, em escala maior.

O problema dos opióides no Brasil não atingem os mesmos parâmetros de outros países como os Estados Unidos, por exemplo. Em 2021, o Ministério da Justiça e Segurança Pública informou, mediante relatório, que o uso de opióides tem aumentado significativamente, mas continua insuficiente quando comparado a outros países com melhor acesso a medicamentos para o controle da dor. A falta de informações sobre o uso clínico ou abuso é fundamental para as operações de vigilância dessa classe de medicamentos, especialmente considerando o cenário epidêmico em outros países. Um terço de toda a codeína é vendido por meio de formulações magistrais. Entre todos os medicamentos incluídos, a oxycodona teve o maior aumento, crescendo 3,3 vezes entre 2011 e 2015.

Além disso, Bicket *et al.*, (2023) promoveram um estudo transversal utilizando dados do painel *AmeriSpeak do National Opinion Research Center* (NORC) para investigar o uso da *cannabis* em diferentes estados dos Estados Unidos. Em termos mais conclusivos, os resultados da pesquisa sugerem que menos de 1% dos adultos que usaram *cannabis* para tratar a dor crônica reportou aumento no uso de outros analgésicos opióides, não opióides e de venda livre, porém mais da metade dos adultos que faziam uso da *cannabis* diminuíram a quantidade de medicamentos analgésicos utilizados.

Por sua vez, menos da metade dos entrevistados disse que o uso da *cannabis* alterou a forma como eles usavam analgésicos não farmacológicos. Observou-se, ainda, em razão do uso da *cannabis* diminuição do uso de fisioterapia (5,9% relataram aumento do uso), diminuição do uso de meditação (23,7% relataram aumento do uso) e diminuição do uso de terapia cognitivo-comportamental (26,0% relataram diminuição do uso; 17,1% relataram aumento do uso). Dados semelhantes a estes podem ser

observados em Orhurhu *et al.*, (2020) em que pacientes também narram sentir melhorias para os seus quadros de dor.

Bicket *et al.*, (2023) sustentam, por fim, que três em cada dez adultos com dor crônica que vivem em estados onde a *cannabis* medicinal é legalizada, lembrando que a pesquisa foi realizada em solo norte americano, disseram que a usam para controlar a dor. A maioria das pessoas que usou a *cannabis* como tratamento para dor crônica, disse que a usou em vez de outros analgésicos, como os opiáceos prescritos. Observa-se, ademais, que a alta taxa de substituição da *cannabis* por medicamentos opióides e não opióides destaca a necessidade de mais pesquisas para determinar os benefícios e as possíveis desvantagens do uso da *cannabis* para dor crônica. O aumento do uso, reportado anteriormente em Orhurhu *et al.*, (2020), explica-se pela maior abertura governamental e educação quanto ao uso, o que, se analisado nacionalmente, não se observa semelhança.

As descobertas do estudo implicam, segundo os autores , que, apesar das lacunas de entendimento sobre o uso da *cannabis* como terapia medicinal para a dor, as leis estaduais norte-americanas tornaram legal o uso da droga como analgésico e em referência à pesquisa e ao método, especificamente, sustentam que embora o *NORC AmeriSpeak* use as melhores práticas de recrutamento com base em probabilidade, ainda há limitações, como a possibilidade de vieses na amostra e no autorrelato, e mudanças no controle da dor devido a outros fatores (por exemplo, redução gradual forçada de opioides).

A extensa maioria dos estudos utilizados para essa revisão, a saber, culminam em desfechos similares a esse, conforme é possível observar em Tait *et al.* (2023), Nguyen *et al.*, (2023); Bicket *et al.*, (2023) e Poli *et al.*, (2018). Em todos esses casos, dispondo de diferentes métodos para investigação da temática, os autores apontam para a necessidade de investigações futuras mais especificadas para que os resultados sejam mais robustos. São observadas melhorias nos quadros de dor crônica, mas a qualidade da melhoria, quais aspectos mais objetivos a explicam e quais as suas vantagens em relação aos demais opióides são perguntas que a literatura científica ainda vem tentando responder.

Além disso, outras considerações também são apontadas por Zloczower *et al.*, (2022) quanto aos riscos e benefícios do uso da *cannabis* para dor crônica, no caso de dores não oncológicas. Em parâmetros gerais, quanto aos benefícios, os autores apontaram que o uso de *cannabis* foi associado a um menor uso de opióides. Em

pacientes com dor crônica não oncológica, no entanto, a *cannabis* medicinal pode ajudar a diminuir o uso de opioides; todavia, segundo orientações da pesquisa, antes de prescrever a *cannabis*, indivíduos com depressão e outros fatores de risco devem ser cuidadosamente considerados, pois pode haver quadros de complicação em saúde, daí à expertise e acurácia do quadro por parte dos profissionais responsáveis.

Sobre o assunto, também, Kawka *et al.*, (2021) relataram, em uma pesquisa coorte, alguns resultados clínicos de sua pesquisa. Após análise dos dados do estudo, os pesquisadores concluíram que, além de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e a qualidade do sono relatada pelo próprio paciente, o tratamento da dor crônica com regimes específicos de prescrição de óleos à base de *cannabis* (CBMP) sublinguais (Adven) está associado a melhorias nos resultados específicos da dor. Assim como em outros estudos analisados anteriormente, os autores são categóricos ao afirmar que, embora não seja possível chegar a conclusões específicas

sobre a eficácia de determinados regimes de prescrição devido às principais limitações do estudo, o protocolo de prescrição mais utilizado no estudo, 20 mg de canabidiol (CBD): 1 mg de tetrahydrocannabinol (THC), mostra resultados iniciais animadores. No mesmo caminho dos resultados empolgantes, Safakish *et al.*, (2020) afirmam que os achados de seu estudo contribuem para o conjunto de pesquisas que apoiam o uso da *cannabis* medicinal à base de plantas como uma alternativa terapêutica segura e eficaz e possível aumento ou substituição da prescrição de opioides para o tratamento dos sintomas e da qualidade de vida de pacientes com dor crônica.

Em continuidade com os achados nas pesquisas, Boehnke *et al.*, (2019) realizaram um estudo em coorte transversal para avaliar e discutir a relação entre o consumo de *cannabis* e a dor crônica. De acordo com esse estudo, um grande número de usuários de *cannabis* medicinal que sofrem de dor crônica usam outros métodos de administração além do fumo, como tinturas, comestíveis e vaporizadores. Eles também costumam usar uma combinação de métodos de administração para consumir produtos de *cannabis*. Como mais de 70% dos entrevistados preferem produtos com altas doses de CBD, os dados demonstram o interesse em rápida expansão pelo CBD. Quando se trata de escolher os produtos de *cannabis*, os usuários iniciantes e de MED geralmente confiam na equipe do dispensário; muito poucos pedem conselhos a médicos especialistas.

No estudo em questão, a maioria dos participantes usou de duas a três vias de

administração, enquanto 21% usaram cinco ou mais. Essa variedade de métodos de administração demonstra uma distinção importante entre os estudos clínicos e o uso real de *cannabis* medicinal, indicando o interesse do consumidor na ampla gama de produtos de *cannabis* no mercado. Apesar de se tratar de um cenário mais medicalizado, essa conclusão é consistente com estatísticas representativas da realidade norte-americana, onde se realiza o estudo, que indicam uma sobreposição semelhante nas vias de administração. Em razão disso, sustentam Boehnke *et al.*, (2019) que a variedade de produtos de *cannabis*, incluindo composições de canabinóides e métodos de administração, aumentará à medida que as barreiras à pesquisa da *cannabis* continuarem a cair.

Outro estudo de Boehnke *et al.*, (2019) apresenta os resultados de uma pesquisa nacional (realizada nos Estados Unidos) *online* com usuários de *cannabis* medicinal com dor crônica sobre os efeitos da *cannabis* na saúde, no controle da dor e no uso de analgésicos. Nesse viés, de maneira sintetizada, embora seja relativamente constante no público investigado o uso da *cannabis* para o tratamento de dor crônica e outros aspectos que se relacionam com a dor, como níveis mais elevados de ansiedade, este estudo, assim como outros aqui apresentados, atesta que não é cientificamente coerente fazer quaisquer confirmações quanto à utilização da *cannabis* para o tratamento da dor crônica, uma vez que faltam evidências robustas na ciência para isso, verificadas em todos os estudos utilizados para essa revisão. Embora seja possível observar, de modo preliminar, alguns aspectos no que tange a isso, não se reconhece, dado o que pontuam os autores, rigor científico para sua comprovação, demandando, desse modo, ensaios rigorosos que testem protocolos ou diretrizes de redução gradual reproduzíveis. Em resumo, observam-se melhorias, mas nada clinicamente tão robusto quanto ou superior ao que existe em termos de analgesia.

O último estudo analisado, desenvolvido por Baron *et al.*, (2018), do tipo coorte, reuniu os dados demográficos e os padrões de uso de *cannabis*, incluindo técnicas, frequência, quantidade, cepas preferidas, perfis de canabinóides e terpenos e substitutos prescritos em pacientes de *cannabis* medicinal com dor crônica, artrite e dores de cabeça por meio de uma pesquisa eletrônica. Com base no questionário *ID MigraineTM*, utilizado pelos pesquisadores, 88% dos pacientes que receberam *cannabis* medicinal para dores de cabeça apresentaram resultado positivo para enxaqueca. Isso implica que a fisiopatologia da enxaqueca foi provavelmente a causa

da maioria das dores de cabeça que foram tratadas com a *cannabis* medicinal e obtiveram resultado satisfatório.

Os autores, ainda, reconhecem as limitações da pesquisa e atentam para a necessidade de se desenvolver mais pesquisas no que se refere à temática, especialmente estudos clínicos, com vista à obtenção de informações mais precisas e acuradas quanto ao tema, que, a priori, demonstra-se extremamente interessante para o campo das pesquisas científicas e de enorme potencial para as ciências biomédicas.

É possível observar no curso de todos os estudos realizados que há enorme interesse da comunidade médica em produzir conhecimentos robustos quanto à utilização apropriada da *cannabis* medicinal, especialmente no que se refere ao seu efeito analgésico, já que existe um número expressivo de pessoas, no mundo inteiro, convivendo com dores de distintas ordens, inclusive as dores crônicas conforme relatados pelos estudos até aqui analisados. É possível observar, dentre os estudos utilizados para esta revisão integrativa, que a *cannabis* medicinal surge como uma excelente alternativa a outros analgésicos, ao que se observam, por exemplo, os estudos de Nguyen *et al.*, (2023); Zloczower *et al.*, (2022), Safakish *et al.*, (2020) e Boehnke *et al.*, (2019).

Observa-se, além disso, que os estudos, cujas metodologias foram explicitadas acima, conferem de um grau extremamente elevado metodologicamente, permitindo, desse modo, conclusões bastante significativas no que se refere aos seus achados. Além disso, denota-se que há alta honestidade intelectual por parte das investigações científicas, pois, mesmo nas situações em que os estudos apontavam para alto sucesso quanto ao uso da *cannabis* medicinal, os autores, em sua maioria, alertaram para a necessidade de que se desenvolvam mais estudos e ensaios clínicos, de modo que os resultados possam ser verdadeiramente comprovados.

O estudo conduzido por Kawka *et al.*, (2021) abordaram os efeitos adversos associados ao uso de canabidiol (CBD), evidenciando que a maioria dos pacientes avaliados (51,5%) não apresentou efeitos adversos. Entre aqueles que relatam efeitos adversos, observa-se a ocorrência de sintomas leves, como boca seca, tontura, dor abdominal, constipação, perda diurna, gastrite, hiperemia conjuntival, hipotensão e hipertensão. No entanto, os sintomas mencionados foram revertidos em poucos dias.

Por outro lado, Capano *et al.*, (2019) não identificaram efeitos adversos

significativos entre os participantes de seu experimento. Os relatos de efeitos colaterais foram limitados a sintomas leves, incluindo sonolência, náusea, azia e boca seca. Apenas um participante apresentou experiência noturna, e não foram descritos efeitos colaterais graves associados ao uso do canabidiol.

Comparativamente, em um estudo conduzido por Huestis *et al.*, (2019), as reações adversárias comumente observadas durante o uso do canabidiol foram descritas como sendo de menor gravidade, destacando-se os efeitos de sedação e relaxamento. Em comparação com outros fármacos, o canabidiol apresentou um perfil de efeitos adversos mais favorável

Diante do exposto, é fundamental que a equipe de enfermagem esteja bem informada sobre os efeitos adversos, a fim de aprimorar o padrão de atendimento prestado a esses pacientes. Conforme é conhecido, apenas os médicos e farmacêuticos estão autorizados a prescrever *cannabis* medicinal; no entanto, os enfermeiros desempenham um papel crucial na avaliação da eficácia terapêutica e na identificação de possíveis efeitos adversos. Além disso, eles desempenham um papel ativo na adaptação do regime analgésico e na formulação de recomendações não farmacológicas.

O uso de *cannabis* medicinal está se tornando mais legal no Brasil, por meio de atualizações na legislação, e como resultado, enfermeiros fornecerão cuidados cada vez mais para pacientes que optam por utilizar essa terapia. Dessa forma, os enfermeiros devem estar preparados para responder a perguntas, abordar esse avanço no tratamento da dor e oferecer conselhos e informações a respeito.

De acordo com uma pesquisa de Schleider *et al.*, (2022), 2.562 indivíduos apresentaram efeitos adversos ou não observaram melhora em sua dor após um mês de terapia com *cannabis* medicinal. Como resultado, a enfermeira responsável teve que visitar os pacientes. Além de ajustes de dose, orientações relevantes sobre como utilizar a medicação foram fornecidas durante essa consulta. Isso demonstra como que o enfermeiro deve estar preparado para oferecer um acompanhamento seguro e adequado para que os pacientes autogerenciem os sintomas durante o tratamento.

A pesquisa também mostrou que, com uma baixa frequência de eventos adversos graves, o tratamento de *cannabis* medicinal supervisionado por enfermeiros está associado a aumentos significativos na qualidade de vida, adesão e diminuição

nos níveis de dor. Esses resultados demonstram quão benéfica é a supervisão atenta fornecida pelos enfermeiros nesse contexto terapêutico.

Em síntese, é possível verificar com base em todos os estudos analisados para a realização desta revisão integrativa que o uso da *cannabis* medicinal tem mostrado bons resultados em pacientes que sofrem de dores crônicas, de diferentes maneiras, (fibromialgia, radiculopatia, dor de cabeça, artrite, várias formas de dor neuropática e outras condições caracterizadas por dor crônica).

A utilização desse recurso medicinal, no entanto, não pode ser dada de maneira indiscriminada e, além disso, existem perigos potenciais se o seu consumo for feito de maneira indiscriminada, sem a supervisão de um profissional apropriado e com a ressalva do aspecto governamental, pois, como os estudos analisados são todos internacionais, as legislações desses países são diferentes das que estão em vigência nacionalmente, o que precisa ser, portanto, considerado, principalmente no âmbito do desenvolvimento de pesquisas, assim como no campo médico hospitalar, em razão das possíveis infrações da lei.

Portanto, conclui-se que a *cannabis* medicinal têm apresentado bons resultados para o tratamento da dor crônica, mas os estudos que fazem essa asseveração são incipientes e, conforme se observa nos estudos utilizados para essa revisão, é quase consenso que são necessários mais estudos para que se verifique o potencial de evidência científica real dessa utilização. É verificável, no entanto, que os estudos iniciais são motivadores e, futuramente, em casos de confirmação, a *cannabis* medicinal pode viabilizar inúmeros tratamentos de situações de dor crônica, promovendo, por fim, saúde e qualidade de vida aos pacientes.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a intrincada interação entre a utilização da *cannabis* e a abordagem terapêutica da dor crônica, contemplando diversos elementos como os mecanismos biológicos subjacentes, os compostos ativos envolvidos e os desfechos de ensaios clínicos. Os resultados obtidos evidenciam que a *cannabis* demonstrou eficácia na redução das sensações dolorosas experimentadas pelos pacientes.

À medida que a legislação brasileira se torna mais aberta em relação ao uso da *Cannabis* medicinal, é possível antecipar um aumento substancial no número de pacientes que buscam esse tratamento para lidar com a dor crônica futuramente. Importa salientar que, devido à contemporaneidade dos estudos sobre o tema, ainda não existem investigações robustas que fundamentem de maneira inequívoca o uso seguro da *Cannabis* medicinal no controle da dor.

No entanto, ao analisar as pesquisas disponíveis que destacam efeitos positivos do uso da *Cannabis* no manejo da dor, observa-se uma notável redução de efeitos colaterais em comparação com os métodos tradicionais de controle da dor, como o uso crônico de opioides. É pertinente ressaltar que o óleo extraído da planta se revelou como a forma predominante de utilização da *Cannabis* pelos pacientes, sendo que os efeitos adversos mais comuns foram xerostomia, sonolência e euforia.

Os estudos sugerem que, quando o tratamento com *Cannabis* medicinal é supervisionado por profissionais de enfermagem, ele se associa a uma elevada adesão por parte dos pacientes, resultando em melhorias significativas na qualidade de vida e na redução dos níveis de dor, com uma incidência baixa de eventos adversos graves. Nesse contexto, torna-se imperativo que os profissionais de enfermagem estejam devidamente informados sobre os dados e estudos em evolução acerca da *Cannabis* medicinal, a fim de desenvolverem conhecimentos e habilidades que possam ser aplicados no aconselhamento de pacientes com dor crônica que expressam interesse nessa inovadora forma de tratamento complementar.

REFERÊNCIAS

ALLAN, G. et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. **Can Fam Physician**. v. 64, n. 2, p. 78-94, 2018.

AVIRAM, Joshua *et al.* Medical cannabis treatment for chronic pain: outcomes and prediction of response. **European Journal Of Pain**, [S.l.], v. 25, n. 2, p. 359-374, 9 nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1675>.

BARON, Eric P. *et al.* Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. **The Journal Of Headache And Pain**, [S.l.], v. 19, n. 1, 24 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0862-2>.

BATTISTA, Natalia *et al.* The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [S.L.], v. 6, p. 1-15, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>.

BICKET, Mark C. *et al.* Use of Cannabis and Other Pain Treatments Among Adults With Chronic Pain in US States With Medical Cannabis Programs. **Jama Network Open**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 1-15, 6 jan. 2023. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.49797>.

BOEHNKE, Kevin F. *et al.* Cannabis Use Preferences and Decision-making Among a Cross-sectional Cohort of Medical Cannabis Patients with Chronic Pain. **The Journal Of Pain**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 1362-1372, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2019.05.009>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS). **Cartilha de orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>. Acesso em: 15 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS): Pesquisa aponta que quase 37% dos brasileiros acima de 50 anos têm dores crônicas. [Brasília]: **Ministério da Saúde**, 07/12/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/pesquisa-aponta-que-quase-37-dos-brasileiros-acima-de-50-anos-tem-dores-cronicas>. Acesso em: 28 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública, **Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas**. Emérita Sátiro Opaleye *et al.* (org). II Relatório brasileiro sobre drogas. Brasília: 2021. 49 p. Disponível em : <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/arquivo-manual-de-avaliacao-e-alienacao-de-bens/SumarioExecutivoIIRelatrioBrasileirosobreDrogas.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2023.

CHIMENTI, Ruth L *et al.* A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. **Physical Therapy**, [S.l.], v. 98, n. 5, p. 302-314, 16 abr. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzy030>.

MENG, Howard *et al.* Patient-reported outcomes in those consuming medical cannabis: a prospective longitudinal observational study in chronic pain patients. **Canadian Journal Of Anesthesia/Journal Canadien D'Anesthésie**, [S.l.], v. 68, n. 5, p. 633-644, 20 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01903-1>.

COUTO, C.S.S. **A Utilização da Cannabis para Fins Medicinais em Oncologia no Contexto Português**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/64261/46160/156923>. Acesso em 15 de set. 2023.

COSTA, N.G. Os processos de regulamentação do uso medicinal e terapêutico da maconha no Brasil: uma análise em torno do status legal da cannabis. **Revista Campo Minado**, Niterói, v. 2, n. 3, p. 174-199, 2022.

CROCQ, Marc-Antoine *et al.* History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, [S.l.], v. 22, n. 3, p. 223-228, 30 set. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2020.22.3/mcrocq>.

CURKOVIC, B. The pain epidemiology. **Reumatizam**, v. 54, n. 2, p. 24-27, 2007.

DESANTANA, J. M. *et al.* Perissinotti DM, Oliveira Junior JO, Correia LM, Oliveira CM, Fonseca PR. Definição de dor revisada após quatro décadas. **BrJP**. v. 3, n. 3, p. 197-198. 2020.

DI MARZO V, PISCITELLI F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**. 2015, v. 12, n. 4, p. 692–698.

FONSECA, B.M. *et al.* Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, [S.l.], v. 102-103, p. 13-30, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.02.002>.

FOWLER, Christopher J.. Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. **The Febs Journal**, [S.l.], v. 280, n. 9, p. 1895-1904, 18 mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12212>.

GALI K. *et al.* Changes in cannabis use, exposure, and health perceptions following legalization of adult recreational cannabis use in California: a prospective observational study. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2021.

GOLDBERG, Daniel s; MCGEE, Summer J. Pain as a global public health priority. **Bmc Public Health**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 1-15, 6 out. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>.

HANUS L. O. *et al.* Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Nat Prod Rep.** V, 33, n. 12, p. 1357–1392, 2016.

JOHAL, Herman *et al.* Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders**, [S.l.], v. 13, p. 117954412090646, jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179544120906461>.

KAWKA, Michal. *et al.* Clinical Outcome Data of First Cohort of Chronic Pain Patients Treated With Cannabis-Based Sublingual Oils in the United Kingdom: Analysis From the UK Medical Cannabis Registry. **J Clin Pharmacol**, v. 61, n. 12, p. 1545-1554, 2021.

KLUMPERS L. E; THACKER D. L. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. **Journal Of Aoac International**, v. 102, n. 2, p. 412–420, 2019.

MARCO E. M. *et al.* The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. **Behav Pharmacol**, v. 23, n. 5, p. 526–536, 2012.

MATIAS G. F. *et al.* Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, [S.l.], v. 11, n. 3, 21 fev. 2022.

MERSKEY H, BOGDU N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. **IASP Press**. 1994.

NASCIMENTO, Natali dos Santos *et al.* Métodos e Técnicas Não Farmacológicas no Tratamento da Dor Oncológica: revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.l.], v. 68, n. 4, p. 1-15, 1 nov. 2022. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC). <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2022v68n4.2667>.

NGUYEN, Trang *et al.* Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017-2019. **Jama Network Open**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 2254573-22, 30 jan. 2023. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54573>.

PANTOJA, C. *et al.* Cannabis and pain: a scoping review. **Brazilian Journal Of Anesthesiology (English Edition)**, [S.l.], v. 72, n. 1, p. 142-151, jan. 2022.

ORHURHU, Vwaire *et al.* Sameer. Cannabis Use in Hospitalized Patients with Chronic Pain. **Advances In Therapy**, [S.l.], v. 37, n. 8, p. 3571-3583, 6 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01416-9>.

PISANTI, S.; BIFULCO, M.. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. **Journal Of Cellular Physiology**, [S.l.], v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 11 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.2772>.

Pizzichini M. M, Patino C. M, Ferreira J. C. Medidas de frequência: calculando prevalência e incidência na era do COVID-19. **J Bras Pneumol**, v. 46, n, 3, 2020.

POLI, P. *et al.* Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. a prospective non randomized single arm clinical trial. **La Clinica Terapeutica**, [S.l.], n. 3, p. 102-107, 30 jun. 2018. Società editrice universo. <http://dx.doi.org/10.7417/T.2018.2062>.

SCHLEIDER, Lihi Bar-Lev *et al.* Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: a prospective study. **Frontiers In Medicine**, [S.l.], v. 9, p. 1-15, 9 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.827849>.

RIGOTT M. A; Ferreira A. M. Intervenções de enfermagem ao paciente com dor. **Arq Ciênc Saúde**, v. 12, n. 1, 2005.

ROMERO E. A. *et al.* Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. **Curr Rheumatol Rep**. v. 19, n. 11, 2017.

RUSSO, C. M.; BROSE, W. G. Chronic pain. **Annual Review of Medicine**, v. 49, p. 123-133, 1998.

RUSSO, Ethan B *et al.* Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. **Journal Of Experimental Botany**, [S.l.], v. 59, n. 15, p. 4171-4182, nov. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/ern260>.

SAFAKISH, Ramin *et al.* Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: a prospective observational study. **Pain Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 3073-3086, 18 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnaa163>.

SAMORINI, Giorgio. **Mitologia delle piante inebrianti**. Edizioni Mediterranee, 2016

SCHLEIDER, Lihi Bar-Lev *et al.* Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: a prospective study. **Frontiers In Medicine**, [S.l.], v. 9, p. 1-15, 9 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.827849>.

SHAKESPEARE, William. **Much Ado About Nothing**. Edited by Claire McEachern. London: Bloomsbury, 2014. Disponível: <https://www.bloomsbury.com/us/much-ado-about-nothing-9781472520302/>. Acesso em: 28 de dez. 2023.

SOMMANO, Sarana Rose *et al.* CHITTASUPHO, Chuda; RUKSIRIWANICH, Warintorn; JANTRAWUT, Pensak. The Cannabis Terpenes. **Molecules**, [S.l.], v. 25, n. 24, p. 5792-5793, 8 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25245792>.

SÜTő, Gábor *et al.* Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek a mozgásszervi fájdalom csillapításában. **Orvosi Hetilap**, [S.l.], v. 160, n. 22, p. 855-860, jun. 2019. Akadémiai Kiado Zrt.. <http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31502>.

TAIT, James. Clinical outcome data of chronic pain patients treated with cannabis-based oils and dried flower from the UK Medical Cannabis Registry. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 413-423, 3 abr. 2023. Informa UK

Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2023.2195551>.

TREEDE, Rolf-Detlef *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, [S.l.], v. 156, n. 6, p. 1003-1007, jun. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>.

TURCOTTE, Dana; DORZE, Josée-Anne Le; ESFAHANI, Farid; FROST, Emma; GOMORI, Andrew; NAMAKA, Mike. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 17-31, 10 dez. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1517/14656560903413534>.

VAN HECKE, O *et al.* Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. **British Journal Of Anaesthesia**, [S.l.], v. 111, n. 1, p. 13-18, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet123>.

VIEIRA A. S. *et al.* Validation of an educational booklet for people with chronic pain: EducaDor. **BrJP**. v. 2, n. 1, 2019.

ZLOCZOWER, Ory *et al.* Risk and benefit of cannabis prescription for chronic non-cancer pain. **Journal Of Addictive Diseases**, [S.l.], v. 40, n. 2, p. 157-167, 2 ago. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10550887.2021.1956673>.