

O uso da Cannabis medicinal nos pacientes com dor crônica

Medicinal Cannabis use in patients with chronic pain

O uso de Canábis medicinal por pacientes com dor crônica

RESUMO

Objetivo: A dor crônica (DC) possui um impacto significativo na qualidade de vida (QV) da população. Ela repercute na capacidade funcional, podendo influenciar em maiores níveis de dependência, distúrbios do sono, alterações do humor e apetite. A descoberta do sistema endocanabinóide na dor demonstrou melhorar a QV de indivíduos com DC. Esse estudo busca analisar o uso da cannabis medicinal (CM) através da experiência terapêutica de pacientes diagnosticados com dor crônica, observando a interferência na dor, sono, humor e na QV e a ocorrência de efeitos colaterais (EC). Trata-se de um estudo observacional longitudinal, descritivo e prospectivo. A coleta foi realizada através de um formulário digital respondido no início do uso do canabinoide, após primeiro mês e no terceiro mês de uso. Os dados revelaram uma associação entre o uso da CM com a melhora da QV e uma deterioração significativa da dor, humor e do sono. Não houve EC significativos.

DESCRITORES: Cannabis medicinal; Dor crônica; Tratamento.

ABSTRACT

Objective: Chronic pain (CD) has a significant impact on the population's quality of life (QoL). It has an impact on functional capacity and can influence higher levels of dependence, sleep disorders, changes in mood and appetite. The discovery of the endocannabinoid system in pain has been shown to improve the QoL of individuals with CD. This study seeks to analyze the use of medicinal cannabis (CM) through the therapeutic experience of patients diagnosed with chronic pain, observing the interference with pain, sleep, mood and QoL and the occurrence of side effects (CE). Its a longitudinal observational, descriptive and prospective. The collection was carried out using a digital form answered at the beginning of use of the cannabinoid, after the first month and in the third month of use. The data revealed an association between the use of CM with improved QoL and a significant deterioration in pain, mood and sleep. There were no significant CEs.

KEYWORDS: Cannabis medicinal; Chronic pain; Treatment.

RESUMEN

Objetivo: El dolor crónico (DC) tiene un impacto significativo en la calidad de vida (CdV) de la población. Repercute en la capacidad funcional y puede influir en mayores niveles de dependencia, trastornos del sueño, cambios en el estado de ánimo y en el apetito. Se ha demostrado que el descubrimiento del sistema endocannabinoide en el dolor mejora la CdV de los individuos con EC. Este estudio pretende analizar el uso de cannabis medicinal (CM) a través de la experiencia terapéutica de pacientes diagnosticados de dolor crónico, observando la interferencia con el dolor, el sueño, el estado de ánimo y la CdV y la aparición de efectos secundarios (EC). Se trata de un estudio longitudinal observacional, descriptivo y prospectivo. La recogida se realizó mediante un formulario digital contestado al inicio del uso del canabinoide, tras el primer mes y en el tercer mes de uso. Los datos revelaron una asociación entre el uso de CM con una mejora de la CdV y un deterioro significativo del dolor, el estado de ánimo y el sueño. No hubo EC significativos.

PALABRAS CLAVE: Cannabis medicinal; Dolor crónico; Tratamiento.

RECEBIDO EM: 21/10/2023 APROVADO EM: 15/11/2023

Como citar este artigo: Silveira LT, Cruz MLC, Debbo A, Vieira MESVNC, Krauss GPO, Teixeira MM, Ramos SCC, Barbosa MIAP. O uso da Cannabis medicinal nos pacientes com dor crônica (Edição Brasileira) [Internet]. 2023 [acesso ano mês dia];13(88):13455-13475.

Disponível em:

DOI: 10.36489/saudecoletiva.2023v13i88p13455-13475

- ID** **Luísa Teixeira Silveira**
Universidade Tiradentes, Brasil. ORCID: 0000-0003-1325-3296
- ID** **Maria Letícia Carvalho da Cruz Ramos**
Universidade Tiradentes, Brasil. ORCID: 0000-0001-5909-568X
- ID** **Alejandra Debbo**
Universidade Federal de Sergipe, Brasil. ORCID: 0000-0002-7743-5921
- ID** **Maria Elisa Sobral Vila Nova de Carvalho Vieira**
Universidade Tiradentes, Brasil. ORCID: 0000-0003-1636-7408
- ID** **Gabriela Peres de Oliveira krauss**
Universidade Tiradentes, Brasil. ORCID: 0000-0002-2863-9549
- ID** **Marina Mendes Teixeira**
Universidade Tiradentes, Brasil. ORCID: 0009-0003-0677-7849
- ID** **Maria Steal Carvalho da Cruz Ramos**
Universidade de Salvador. ORCID: 0000-0003-3269-9357
- ID** **Maria Isabelly Alves Pereira Barbosa**
Universidade de Salvador. ORCID: 0009-0004-6467-4730

INTRODUÇÃO

Ador é uma condição de difícil compreensão e multifatorial, definida pela International Association for the Study of Pain (IASP) como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real”⁽¹⁾. A dor pode ser desencadeada por vários tipos de estímulos, como estímulos dolorosos mecânicos, térmicos e químicos.

Quanto à subclassificação temporal, ela pode ser aguda e crônica, sendo a dor crônica (DC) aquela que persiste após três meses além do tempo habitual de cura de uma lesão, ou que está associada a processos patológicos crônicos, que causam dor contínua ou recorrente⁽¹⁾. Estima-se que a prevalência de dor crônica no mundo esteja em torno de 10,1 a 55,5%, com uma média de 35,5%. De acordo com Aguiar (2021)⁽¹⁾, aproximadamente 60 milhões de pessoas sofrem de DC, correspondendo a cerca de 10% da população mundial. Ainda sobre os mecanismos biológicos aceitos pela IASP, a DC pode ser classificada em neuropática, nociplástica e nociceptiva.

A dor crônica de forma geral, possui um impacto significativo na qualidade de vida da população. A OMS, por meio The World Health Organization Quality Of Live Group⁽³⁾, indica que: “A qualidade de vida possui uma natureza multidimensional, que inclui dimensões físicas, psicológicas, sociais e espirituais, ela engloba tanto aspectos positivos, quanto aspectos negativos, possui essência subjetiva”. Deste modo, corrobora-se que a dor crônica possui grande interferência na qualidade de vida do indivíduo, quanto de todos ao seu redor. Ela repercute na capacidade funcional e produtiva, demonstrada pela diminuição da capacidade de realizar atividades diárias, podendo influenciar em maiores níveis de dependência. Ainda pode levar a comorbidades como distúrbios do sono, ansiedade e depressão, alterações do humor e de apetite⁽²⁾.

A terapêutica medicamentosa para dor crônica proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é composta de dois protocolos: a forma escalonada inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides, visando atuar em dores nociceptivas e

mistas⁽³⁾, enquanto na presença de dor crônica neuropática, segue-se com antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos, sendo os opióides reservados aos casos refratários^(3,4). Os opióides são excelentes analgésicos, todavia, seu uso contínuo apresenta alto risco de tolerância, necessitando de doses cada vez maiores para atingir efeito analgésico inicial e, aumentando exponencialmente o risco de acontecer efeitos adversos, dependência química e abuso da substância⁽⁵⁾.

No início da década de 90, a descoberta do sistema endocanabinóide e seus efeitos orgânicos na modulação da dor, em especial a crônica, representou uma fonte desconhecida de possibilidades para a produção de medicações que, teoricamente, possuiriam grande potencial de melhorar a qualidade de vida de indivíduos com dor crônica⁽¹⁾. Com o avançar das pesquisas e com a insuficiência dos tratamentos para alívio da dor nos pacientes, em fevereiro de 2022, 37 estados, três territórios e o Distrito de Columbia permitem o uso médico de produtos de cannabis nos estados unidos, tornando-o mais amplamente disponível⁽⁶⁾. Mesmo com estudos tradi-

cionais baseados em evidências e a legalização como produto terapêutico por órgãos legislativos em um número crescente de países, o uso de cannabis por razões médicas ainda é contestado. De acordo com Finn, 2021⁽⁷⁾, um fator que tem dificultado o debate sobre a cannabis e os canabinóides para o tratamento da dor é o uso inadequado e pouco claro da terminologia.

Como dito, mesmo conhecendo o grande potencial da planta, até o momento, o uso terapêutico de canabinóides no tratamento da DC permanece controverso devido à evidência clínica limitada encontrada em estudos clínicos grandes e randomizados, à heterogeneidade dos medicamentos à base de cannabis, e ao valor do tratamento. Dessa maneira, esse estudo busca analisar, a curto e a médio prazo, o uso da Cannabis Medicinal através da experiência terapêutica de pacientes diagnosticados com dor crônica, de maneira que seja possível observar a interferência na dor, no sono, no humor e na qualidade de vida. Também será avaliado a ocorrência de efeitos colaterais desencadeados pelo uso da CM no decorrer do tratamento.

METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, de caráter descritivo e prospectivo.

2.2 População

Pacientes diagnosticados com qualquer etiologia de dor crônica e que estejam iniciando *Cannabis Medicinal*, acompanhados no consultório da médica reumatologista e orientadora da pesquisa, no consultório privado do Centro Médico Jardins em Aracaju-SE.

2.3 Amostra

Durante um período de 3 meses foram incluídos os pacientes diagnosticados com dor crônica e que estão fazendo o uso correto da Cannabis

Medicinal. Este estudo apresenta uma amostra por conveniência, visto que não é possível prever o número de pacientes com diagnóstico de dor crônica e que fazem uso da CM no consultório privado de reumatologia.

2.4 Coleta de dados e instrumentos da pesquisa:

A coleta de dados foi realizada através da aplicação de um formulário digital do Google forms, incluindo o questionário de qualidade de vida SF-36⁽⁸⁾, a escala analógica de dor⁽⁹⁾ e perguntas subjetivas sobre o tipo de dor do paciente; tipo de CM e dose em uso; uso de outras medicações para dor; transtornos de sono e de humor e fadiga, além de dados sociodemográficos, como; idade, raça; estado civil e ocupação atual.

Após aprovação do CEP, iniciou-se a coleta, onde foi enviado o questionário aos pacientes que preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Os dados dos pacientes foram registrados em formulários enumerados sem a identificação dos mesmos, para uma análise posterior dos dados coletados. O formulário foi enviado a cada mês, na mesma data, até completar três⁽³⁾ meses de uso do óleo. Por ser longitudinal e ter o objetivo de acompanhar a dor crônica dos voluntários durante um período de 3 meses, a coleta de dados iniciou com o Formulário Inicial. Este era enviado antes ou assim que os pacientes começavam o uso, e possui o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); a data de início do tratamento; diagnóstico de dor do paciente; qual óleo e dose planejada para iniciar o uso; uso de outras medicações associadas; presença ou não de insônia, fadiga e transtorno de humor e, o questionário SF-36⁽⁸⁾ e a escala de dor⁽⁹⁾.

Nos meses um⁽¹⁾ e três⁽³⁾ de uso da medicação, são aplicados os Formulários de Acompanhamento, contendo perguntas semelhantes, mas com questões que avaliem a manutenção ou não do óleo/dose, a co-medicação, a me-

lhora ou não do sono, da fadiga e do humor, como também o surgimento de possíveis efeitos colaterais como sonolência, náusea, boca seca, dentre outros.

2.5 Considerações éticas

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes (UNIT). Aprovada, sob o Número do CAAE: 61304622.0.0000.5371. Toda a população estudada assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), garantindo aos entrevistados, conforme resolução 466/12, anonimato e a possibilidade de retirar seu consentimento a qualquer momento sem prejuízos.

2.6 Análise de Dados

A análise exploratória de dados foi feita com o cálculo de frequência simples e percentual. Na análise longitudinal foram utilizados os testes de McNemar (1952) e Stuart-Maxwell^(10,11) para a análise de variáveis qualitativas, e o teste de Friedman (1937)⁽¹²⁾ com o teste post-hoc de Conover (1979)⁽¹³⁾ para a escala de dor e a escala de qualidade de vida. A análise Transversal utilizou o teste Exato de Fisher⁽¹⁰⁾ para realizar a associação da presença de THC com demais variáveis qualitativas, e os resultados foram expressos em termos de frequência e percentual calculado em função da coluna. Na relação entre os scores da escala de dor e qualidade de vida, a análise transversal utilizou o teste de Mann-Whitney (1947)⁽¹⁴⁾, e os resultados foram expressos em termos de média e desvio-padrão. A aderência à distribuição Normal foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilks (1965)⁽¹⁵⁾. Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel, e todas as análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 4.2.3⁽¹⁶⁾. O nível de significância adotado em todo o trabalho é de 5%.

RESULTADOS

A amostra final do estudo foi composta por 21 voluntários. Destes, 61,9%

(N=13) são adultos, com idade menor a sessenta anos, e 38,1% (N=8) são idosos. A raça/cor predominante foi a preta/parda com 71,4% (N=15), seguido de brancos 28,57% (N=6). 57% das pessoas são casadas ou possuem união estável e 42,86% são solteiros. Dos 21 pacientes, 13 possuem algum tipo de atividade remunerada. Com relação ao diagnóstico de dor, grande parte da amostra, 52,38%, possui Fibromialgia (N=11), seguido de artrose (N=8; 38,1%). Além disso, foram encontrados diagnósticos como: artrite indiferenciada (N=5), discopatia (N=2), cervicalgia e outros. Doze voluntários possuem apenas 1 tipo de dor, enquanto oito deles possuem 2 diagnósticos de dor e, apenas um deles, 4 diagnósticos. Grande parte dos pacientes apresentam insônia (N=16; 76,19%), fadiga frequente (N=17; 80,95%) e algum transtorno de humor (N=20; 95,24%), sendo o transtorno de ansiedade predominante (85%),

seguido por transtorno depressivo e síndrome do pânico com 45% e 10%, respectivamente.

Em relação ao tipo de óleo de cannabis usado pelos voluntários do estudo, o óleo rico em CBD foi predominante durante todo o período de acompanhamento, com 13 pacientes (61,9%) fazendo uso no início do tratamento, 14 (66,7) com um mês de tratamento e no último, voltando para N=13 (61,9%). O tipo de óleo menos usado foi o balanceado CBD:THC, com apenas 2 pacientes (9,5%) nos questionários do primeiro e terceiro mês de uso da substância. O estudo mostrou que grande parte dos pacientes fazem uso de outras medicações para o tratamento de dor crônica, com diminuição dessas drogas no último mês de acompanhamento, N=17 (81,0%), N=18 (85,7%) e N=13 (61,9%), respectivamente.

Nos meses 1 e 3 de tratamento foram avaliados a percepção de melhora do

sono, da dor e dos transtornos de humor, assim como a ocorrência de possíveis efeitos colaterais. Do total da amostra, 72,2% observou melhora do sono com três meses de uso da droga, enquanto 4 deles não perceberam melhora do sono após esse período. Dos 21 voluntários, 13 pacientes notaram melhora da dor no primeiro mês de uso da medicação e 15 deles após o final dos três meses. Sobre os usuários que possuem algum transtorno de humor, houve permanência do N=13 (61,9%) durante os meses de acompanhamento 1 e 3.

Relacionado a presença de efeitos colaterais, os principais avaliados foram sonolência, náusea, tontura, palpitação, dor de cabeça, visão turva, boca seca, diarreia e cansaço.

Comparando o acompanhamento 1 com o 2, dos pacientes que apresentaram melhora da dor no primeiro mês de uso, 84,6% também notaram me-

Tabela 1: Cruzamento entre acompanhamento 1 e acompanhamento 2 baseado na melhora da dor e nos efeitos colaterais

Acompanhamento 1	Acompanhamento 2		P
	NÃO (%)	SIM (%)	
Melhora da dor?			
NÃO	4 (50,0)	4 (50,0)	0,683
SIM	2 (15,4)	11 (84,6)	
Sonolência			
NÃO	11 (84,6)	2 (15,4)	1,000
SIM	1 (12,5)	7 (87,5)	
Náuseas			
NÃO	15 (100,0)	0 (0,0)	0,134
SIM	4 (66,7)	2 (33,3)	
Dor de Cabeça			
NÃO	16 (94,1)	1 (5,9)	1,000
SIM	2 (50,0)	2 (50,0)	
Boca Seca			
NÃO	11 (91,7)	1 (8,3)	1,000
SIM	1 (11,1)	8 (88,9)	

Legenda: Acompanhamento 1: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 1, com 1 mês de uso da droga. Acompanhamento 2: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 2, com 3 meses de uso da droga.

Artigo Quantitativo

Luísa T. Silveira, Maria L.C. da Cruz, Alejandra D., Maria E.S.V.N.C. Vieira, Gabriela P.O. Krauss, Marina M. Teixeira, Maria S.C.C. Ramos, Maria I.A.P. Barbosa
O uso da Cannabis medicinal nos pacientes com dor crônica

Tabela 2: Comparação entre acompanhamento 1 e 2 acerca da melhora do sono e do transtorno de humor

Acompanhamento	Acompanhamento 2			P
	NÃO NOTEI MELHORA (%)	NÃO MELHOROU (%)	SIM (%)	
Melhora do sono				
NÃO NOTEI MELHORA	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0,449
NÃO MELHOROU	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	
SIM	1 (7,1)	0 (0,0)	13 (92,9)	
Melhora do transtorno de Humor				
	NÃO (%)	NÃO TENHO TRANSTORNO (%)	SIM (%)	
NÃO	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0,834
NÃO TENHO TRANSTORNO	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
SIM	0 (0,0)	2 (15,4)	11 (84,6)	

Legenda: Acompanhamento 1: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 1, com 1 mês de uso da droga. Acompanhamento 2: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 2, com 3 meses de uso da droga.

hora no acompanhamento 2 (Tabela 1). Fazendo a mesma comparação, mas agora em relação aos efeitos colaterais, os principais observados foram sonolência e boca seca, com 87,5% e 88,9%, respectivamente, sem necessidade de suspensão da medicação.

No que tange a melhora do sono e do transtorno de humor, dos voluntários que observaram melhora no primeiro mês de uso, 92,9% também notaram após o terceiro mês. E os que melhora-

ram dos transtornos de humor, 11 deles (84,6%) continuaram com um desfecho positivo após noventa dias do uso da cannabis medicinal (Tabela 2).

Na Tabela 3, apresentamos os resultados da Escala Analógica Visual de Dor (EVA), em que o número 10 representa a pior dor possível, juntamente com os aspectos do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36), em que pontuações mais próximas de cem (100) indicam uma melhor qualidade de vida. O estudo compa-

rou a dor dos pacientes no início do uso da medicação, com média 7,9 (DP=1,8), durante o mês um, 6,4, e no final do terceiro mês, com média 6,0, obtendo relevância significativa entre os períodos.

Sobre os aspectos da qualidade de vida, além da dor, foram observados capacidade funcional, aspectos físicos, sociais e emocionais, estado geral de saúde, vitalidade e saúde mental.

Tabela 3: Médias e desvio padrão da Escala de dor e do SF-36 durante os períodos do estudo

Variável	Inicial	Acomp 1	Acomp 2	p
Escala de Dor	7,9 ± 1,8 b	6,4 ± 2,3 a	6,0 ± 2,9 a	0,000
Qualidade de Vida				
Capacidade Funcional	29,0 ± 24,4 b	40,7 ± 29,6 a	43,8 ± 28,7 a	0,001
Aspectos Físicos	15,5 ± 31,1 b	26,2 ± 41,4 ab	32,1 ± 40,4 a	0,022
Dor	24,8 ± 11,7 b	40,5 ± 18,0 a	38,6 ± 20,1 a	0,000
Estado Geral de Saúde	30,2 ± 21,0 b	38,6 ± 22,9 a	36,7 ± 19,1 ab	0,015

Vitalidade	33,8 ± 11,9 b	41,7 ± 11,3 a	38,6 ± 14,8 ab	0,037
Aspectos Sociais	37,5 ± 25,3 b	53,0 ± 31,4 ab	57,7 ± 27,5 a	0,014
Aspectos Emocionais	23,8 ± 36,7	47,6 ± 44,2	33,3 ± 42,2	0,074
Saúde Mental	41,5 ± 13,2	50,5 ± 17,7	52,2 ± 16,9	0,058

Legenda: Acompanhamento 1: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 1, com 1 mês de uso da droga. Acompanhamento 2: respostas referentes ao questionário de acompanhamento 2, com 3 meses de uso da droga.

DISCUSSÃO

A *cannabis* é uma planta utilizada para efeito farmacológico. Existem mais de 500 produtos químicos encontrados na planta. Duas subespécies principais são a *cannabis indica* e a *cannabis sativa*⁽¹⁷⁾. A planta *Cannabis sativa* contém mais de 100 canabinóides diferentes – os mais abundantes são o principal componente psicoativo, Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), e o canabidiol (CBD)⁽¹⁸⁾.

A compreensão do sistema endocanabinóide está em contínua expansão e estudo, no entanto, na sua essência pode ser definida por três componentes principais: os ligantes (endocanabinóides), os receptores para esses ligantes (receptores canabinóides) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses ligantes⁽²⁰⁾. Os canabinóides podem ser categorizados em três tipos: fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos.

Os fitocanabinóides são canabinóides exógenos, não encontrados no corpo humano, isolados da planta de *cannabis*; e, quando ingeridos, ligam-se aos receptores canabinóides (CB1 e CB2). O CBD é um fitocanabinóide não psicoativo encontrado em aproximadamente 40% dos extratos de *cannabis* e possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Como tal, o CBD fornece propriedades analgésicas através das vias anti-inflamatórias desses receptores sem causar um efeito psicotrópico⁽²¹⁾. Os estudos mostram melhorias no uso de CBMPs contendo THC,

particularmente em pacientes com dor neuropática. É, portanto, intrigante que vários especialistas tenham apoiado a escolha de predominantemente CBD para iniciar o tratamento de pacientes com dor crônica, uma abordagem com o objetivo de promover a segurança em detrimento da eficácia, considerando que os efeitos colaterais observados com CM são principalmente atribuíveis ao THC (por exemplo, sonolência, tontura) e a evidência clínica do potencial analgésico do CBD é mínima⁽²²⁾.

Endocanabinóides são canabinóides endógenos, encontrados no corpo humano. Existem dois tipos: anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG). O mecanismo de ação pelo qual essas substâncias exercem os seus efeitos envolve a ligação aos receptores CB1 e CB2 acoplados à proteína G em todo o corpo, estimulando o sistema canabinóide endógeno, alterando os níveis de endocanabinóides (eCBs) e inibindo a liberação de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato⁽²³⁾. Os receptores CB1 são encontrados no cérebro e na periferia (por exemplo, intestinos, fígado, células adiposas e imunológicas)⁽²⁴⁾. Esses receptores são notavelmente semelhantes em estrutura neuroquímica aos receptores opioides e acredita-se que modulem o processamento nociceptivo no cérebro⁽²⁵⁾. Por outro lado, a expressão do receptor CB2 nos neurônios do SNC é menor em comparação com o CB1; e é expresso em uma extensão muito maior nas células gliais do SNC, em áreas que são locais

conhecidos de intensa integração nociceptiva, e do SNP e em todo o sistema imunológico⁽²⁴⁾. Foi demonstrado que os receptores CB2 que estão envolvidos na liberação de beta-endorfinas analgésicas reduzem a atividade das fibras C em modelos de dor neuropática. Os receptores CB1 e CB2 também permitem outras formas de neuromodulação, incluindo aumento da liberação de dopamina, diminuição da liberação de acetilcolina e diminuição da liberação de norepinefrina. eCBs são mensageiros lipídicos neuroativos endógenos que desempenham um papel nas vias de recompensa, memória, aprendizagem e dor. Sendo assim, o sistema endocanabinóide tornou-se um local alvo potencial para futuras estratégias de intervenção na dor⁽²³⁾.

Embora muitos produtos de *cannabis* medicinal sejam dominantes em THC, os produtos podem conter CBD sem THC, CBD com pequenas quantidades de THC (por exemplo, relação CBD:THC de 10:1) ou quantidades substanciais de THC (por exemplo, CBD:THC de 1:1). As formulações incluem (1) isolados (somente CBD), (2) “espectro total” com canabinóides menores e componentes vegetais, e produtos enriquecidos contendo aditivos como canela, cravo, arnica ou açafreão⁽²⁵⁾.

O uso excessivo de medicamentos opiáceos prescritos, como morfina e codeína, contribuiu para a crise de opiáceos, indicando a necessidade de novas opções de tratamento da dor crônica para reduzir o abuso desses medicamentos prescritos. Assim, os óleos a base de cannabis come-

çaram a ser difundidos e prescritos em diferentes condições de dor crônica⁽²⁶⁾.

Etiologias de dor

Pacientes que sofrem com dor crônica podem ter diferentes tipos de diagnósticos - inclusive mais de um deles - visto que diversas doenças osteomusculares, neurológicas, degenerativas, autoimunes e entre outras, podem ser a causa inicial. Além das sequelas do câncer e doenças osteomusculares, as quais são muito prevalentes. No presente estudo, a fibromialgia e artrose - predominantes - são doenças que afetam muitos âmbitos referentes à qualidade de vida em geral. Essas doenças possuem a dor crônica como sintoma principal. Os pacientes que sofrem com essas patologias ainda podem ter outros diagnósticos associados, como ocorreu neste estudo com 38,1% dos voluntários que possuíam dois diagnósticos.

Melhora da dor e da qualidade de vida

Relacionado a melhora da dor com o uso da cannabis, dos 21 voluntários, 13 pacientes notaram melhora da dor no primeiro mês de uso da medicação e 15 deles após o final dos três meses. O estudo comparou ainda dor dos pacientes no início do uso da medicação, com média 7,9 (DP=1,8); durante o primeiro mês, sendo 6,4, e no final do terceiro mês, com média 6,0, obtendo relevância significativa entre os períodos. Em uma revisão de 16 estudos que envolveram um total de 1750 pessoas, comparando a *cannabis* medicinal e o placebo, os medicamentos à base de cannabis foram superiores ao placebo na redução da intensidade média da dor. Sobre os aspectos da qualidade de vida, além da dor, foram observados capacidade funcional, aspectos físicos, sociais e emocionais, estado geral de saúde, vitalidade e saúde mental.

Tipos de óleos

Neste estudo, foram utilizados alguns tipos de óleos pelos pacientes abordados, dentre os utilizados foram: Óleo de *cannabis* full spectrum, Óleo balan-

ceado CBD:THC; Óleo rico em CBD full spectrum e o Óleo de CBD isolado. Em relação ao tipo de óleo de cannabis mais usado pelos voluntários do estudo, o óleo rico em CBD full spectrum foi predominante durante todo o período de acompanhamento, com 13 pacientes (61,9%) fazendo uso no início do tratamento, 14 (66,7%) com um mês de tratamento e no último, retornou-se para N=13 (61,9%). O tipo de óleo menos usado foi o balanceado CBD:THC, com apenas 2 pacientes (9,5%) nos questionários do primeiro e terceiro mês de uso da substância. O CBD é bem tolerado mesmo em doses muito elevadas, até 6.000 mg, e tem efeitos colaterais relativamente benignos, sendo o mais comum a diarreia. Outros efeitos colaterais como sonolência, diminuição do apetite e fadiga são evidentes principalmente quando outros medicamentos são coadministrados. Além disso, o THC tem efeitos colaterais bem documentados, incluindo tontura, estimulação do apetite, sonolência, alteração do humor, ansiedade e comprometimento da cognição e atenção. Esses efeitos variam de acordo com a dose e via de administração, e pode ocorrer tolerância rápida a tais efeitos. O que corrobora com este estudo, pois, como THC comprovadamente possui mais efeitos colaterais e são menos tolerados pelos pacientes, os óleos apenas de CBD acabam sendo mais atualizados de uma forma geral⁽²⁹⁾.

Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais associados ao uso da Cannabis medicinal são: sonolência, tontura, náusea, boca seca, palpitação, visão turva, diarreia e cansaço. Neste estudo, comparando o acompanhamento 1 com o 2, em relação aos efeitos colaterais, os principais observados foram sonolência e boca seca, com 87,5% e 88,9%, respectivamente, sem necessidade de suspensão da medicação. O que reforça a literatura que mostra, evidências de ensaios clínicos randomizados uma associação com sonolência e canabidiol e medica-

mentos à base de cannabis, com tontura, sedação e vertigem⁽²⁶⁾.

Co-medicação

No estudo em questão, no início do tratamento, 17 (81%) pacientes estavam em uso de outras medicações. No questionário de acompanhamento do primeiro mês, 18 (85,7%) pacientes estavam em uso de outras medicações, por fim, no questionário de acompanhamento do terceiro mês, 13 (61,9%) pacientes estavam em uso de medicações associadas ao canabidiol. É notável que inicialmente os pacientes haviam uma maior necessidade de co-medicação, pois no primeiro mês de uso do óleo existe um período de adaptação da medicação, com ajustes de dose periódicos, sendo o efeito terapêutico dependente de cada paciente. Portanto, nesse momento pode existir uma maior necessidade de outras medicações para o alívio da dor, que com o passar do tempo e adaptação ao canabinoide, esta necessidade tende a diminuir. No último acompanhamento, após 3 meses de uso da CM, é visível uma diminuição da necessidade de uso de outras medicações associadas a ela. Em comparação com a Literatura, em um estudo de coorte prospectivo de Capano et al., com 97 participantes sobre o efeito do extrato de cânhamo CBD em pacientes com dor crônica tomando medicação opioide, o resultado primário mostrou que na oitava semana de uso, 50 de 94 (53,2%) diminuíram seus medicamentos opioides. O desfecho secundário relatou que 89 (94%) melhoraram a qualidade de vida medida pela dor e por perguntas abertas relacionadas ao sono⁽³⁰⁾. Além disso, estudos concluíram que o CBD é eficaz na redução da resposta ao stress e das suas manifestações de medo, ansiedade, comportamentos depressivos ou esgotamento. Dois desses estudos incluíram benzodiazepínicos, e ambos concluíram que o CBD é superior à eficácia do medicamento farmacêutico⁽³¹⁾. O que corrobora com o resultado do estudo em questão.

Sono e transtorno de humor

Os medicamentos à base de cannabis foram superiores ao placebo na redução de problemas de sono e estatisticamente significativamente na redução do sofrimento psicológico. O que confirma com o estudo em questão, pois, nos meses um (1) e três (3) de tratamento, do total da amostra, 72,2% voluntários observaram melhora do sono com três meses de uso da droga, enquanto 4 deles não perceberam melhora do sono após esse período. Outro estudo mostrou que entre 15 indivíduos com insônia, os resultados sugeriram que a administração de 160 mg/dia de CBD aumentou o tempo total de sono e diminuiu a frequência de despertares durante a noite, numa série de casos retrospectiva que examinou o efeito do CBD em 72 adultos para ansiedade e sono, as pontuações de ansiedade diminuíram dentro de 1 mês em 57 (79%) e permaneceram reduzidas. Em uma revisão sistemática de 6 estudos clínicos randomizados, 1 série de casos e 1 relato de caso, Skelley et al., relataram que o CBD pareceu melhorar consistentemente a ansiedade e foi bem tolerado⁽²⁴⁾. No resultado deste estudo em questão, 13 pacientes (61,9%) no acompanhamento do pri-

meiro mês obteve melhora no transtorno de humor, mantendo este número no acompanhamento do terceiro mês, ratificando Boehnke, 2022⁽²⁴⁾.

Diferentes tipos de óleos

Neste estudo foi utilizado todos os tipos de óleos prescritos para o tratamento da dor crônica, tanto óleos de cannabis ricos em canabidiol, como também associações de diferentes dosagens de CBD com THC. A grande maioria dos pacientes faziam uso de óleos ricos em CBD do início ao fim do período de acompanhamento. O THC é o principal composto psicoativo da cannabis e exerce seus efeitos psicoativos e analgésicos principalmente por sua atividade agonista parcial nos receptores canabinóides endógenos (endocanabinóides), receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Evidências de eficácia de alta qualidade são melhores para medicamentos combinados de THC/CBD para dor crônica e medicamentos somente com CBD para estresse e ansiedade. Além disso, o THC geralmente não é apropriado para insônia crônica devido à habituação de qualquer benefício de curto prazo que ele proporciona, relatos de piora da latência para o início do sono e sonolência diurna do THC⁽³¹⁾.

CONCLUSÃO

Sabe-se que a dor crônica é a causa ou a consequência de diversos outros fatores estressantes, como distúrbios do sono, transtornos de humor e diminuição da qualidade de vida como um todo. Sendo assim, o interesse no uso da cannabis medicinal como tratamento da dor foi reforçado pelo potencial mínimo de efeitos adversos. Ainda são necessários diversos pilares para maior difusão da medicação, mas é relevante sua eficácia nesses indivíduos. Existem hoje diferentes óleos disponíveis para o tratamento. Os efeitos adversos na grande maioria são leves a moderados, sendo os principais a sonolência e boca seca, sem a necessidade de suspensão da substância. O uso dos óleos de cannabis ainda é capaz de reduzir a dependência de medicamentos opióides e benzodiazepínicos na população com dor crônica.

São necessários mais estudos futuros, de preferência experimentais, com padronização de óleos, doses, com maior duração e comparação entre efeitos do CBD versus THC, para melhor apuração dos resultados.

REFERENCES

1. AGUIAR DP, et al. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *BrJP*. 2021;(4):257-267.
2. DS KANEMATSU JAQUELINE, et al. Impacto da dor na qualidade de vida do paciente com dor crônica. *Revista de Medicina*. 2022;3:101.
3. COSTA ANE, NAPOLI AER. Revisão bibliográfica da abordagem do tratamento da dor crônica não oncológica, com base na escada analgésica da organização mundial de saúde. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022 Aug 16;5(4):14365-81.
4. MATIAS, GF, et al. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*. 2022;11(3).
5. NASCIMENTO DCH, SAKATA RK. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. *Revista Dor*. 2011 Jun;12(2):160-5.
6. CANNABIS MEDICINAL: Conselho Federal de Medicina vai na contramão do mundo [Internet]. *Brazil Journal*. 2022 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://braziljournal.com/cannabis-medicinal-conselho-federal-de-medicina-vai-na-contramao-do-mundo/>
7. FINN DAVID P, et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;162:55-525.
8. CAMPOLINA AG, et al. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011 Jul;16(7):3103-10.
9. ESCALA VISUAL ANALÓGICA -EVA [Internet]. Available from: <https://www.joinville.sc.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/Exame-Escala-Visual-Anal%C3%B3gica-EVA.pdf>

10. MAXWELL AE. Comparing the classification of subjects by two independent judges. *British Journal of Psychiatry*. 1970;116:651–655.
11. STUART AA. Test for Homogeneity of the Marginal Distributions in a Two-Way Classification. *Biometrika*. 1955;42(3/4):412–416.
12. FRIEDMAN M. The Use of Ranks to Avoid the Assumption of Normality Implicit in the Analysis of Variance. *Journal of the American Statistical Association*. 1937;32(200):675.
13. CONOVER W, IMAN R. Multiple-comparisons procedures. Informal report. Los Alamos, NM (United States): [s.n.].
14. MANN HB, WHITNEY DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50–60.
15. SHAPIRO SS, WILK MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*. 1965;52(3/4):591–611.
16. THE R CORE TEAM R. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2023.
17. PORTER B, et al. Cannabidiol (CBD) use by older adults for acute and chronic pain. *Journal of gerontological nursing*. 2021;47(7):6–15.
18. SURAEV A, et al. Cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ open*. 2020;10(5):034421.
19. BLANTON HENRY L, et al. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2021;202:173107.
20. RENSLO B, et al. Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Osteoarthritis. *Cureus*. 2022;14(1).
21. MORENO-SANZ G, et al. Sex-Dependent Prescription Patterns and Clinical Outcomes Associated With the Use of Two Oral Cannabis Formulations in the Multimodal Management of Chronic Pain Patients in Colombia. *Frontiers in Pain Research*. 2022;(3).
22. URITS I, et al. Adverse effects of recreational and medical cannabis. *Psychopharmacology bulletin*. 2021;51(1):94.
23. BOEHNKE KEVIN F, et al. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). *Current Rheumatology Reports*. 2022;24(7): 238–246.
24. PETZKE F, et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS drugs*. 2021;(1):14.
25. SOLMI M, et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj*. 2023;382.
26. MILLS SEE, et al. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British journal of anaesthesia*. 2019;123(2):273–283.
27. SAUCH VALMANA G, Miró Catalina Q, Vidal-Alaball J. Prevalence and Incidence of Patients With Fibromyalgia in Catalonia Between 2010 and 2017: A Descriptive Observational Study. *Journal of Primary Care & Community Health [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jun 29];13:21501319221094169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35465748/>
28. HENDERSON LA, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV 2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID 19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Feb 15;73(4).
29. VILLANUEVA MRB, et al. Efficacy, safety, and regulation of cannabidiol on chronic pain: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(7).
30. HENSON JD, Vitetta L, Hall S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology*. 2022 aug [cited 2022 jul 7];30(4):1167–1178. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35796920>.
31. KAUL M, et al. Effects of cannabinoids on sleep and their therapeutic potential for sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):217–227