



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO

ODONTOLOGIA

YAN ALVES MARTINS

MARCELA NOGUEIRA ALVES FARIAS

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA CANNABIS EM PACIENTES COM DORES
CRÔNICAS NEUROPÁTICAS OROFACIAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

FORTALEZA

2023

YAN ALVES MARTINS

MARCELA NOGUEIRA ALVES FARIAS

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA CANNABIS EM PACIENTES COM DORES CRÔNICAS
NEUROPÁTICAS OROFACIAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Artigo TCC apresentado ao Curso de Odontologia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel em odontologia, sob a orientação do Prof. Me. Diego Felipe Silveira Esses.

FORTALEZA

2023

YAN ALVES MARTINS

MARCELA NOGUEIRA ALVES FARIAS

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA CANNABIS EM PACIENTES COM DORES CRÔNICAS
NEUROPÁTICAS OROFACIAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Artigo TCC apresentado no dia 08 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Diego Felipe Silveira Esses
Orientador – Centro Universitário Fametro - Unifametro

Profa. Dra. Daniela Nunes Reis
Membro - Centro Universitário Fametro - Unifametro

Profa. Dra. Kadidja Claudia Maia e Machado
Membro externo

Dedicatória

Ao professor Diego Esses, que com sua dedicação e cuidado de mestre, orientou-nos na produção deste trabalho.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA CANNABIS EM PACIENTES COM DORES CRÔNICAS NEUROPÁTICAS OROFACIAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Yan Alves Martins¹
Marcela Nogueira Alves Farias ¹
Diego Felipe Silveira Esses²

RESUMO

Frequentemente pacientes procuram profissionais médicos e odontológicos com múltiplas etiologias de dor orofacial que inclui dor aguda, dor crônica, e dor neuropática, entre outras. Nessa perspectiva, o uso de cannabis medicinal aumentou em todo o mundo nos últimos anos, tanto a cannabis natural como a sintética com produtos para uso medicinal têm ganhado cada vez mais atenção em todo o mundo devido ao crescimento de evidências que apoiam seu uso no alívio da dor inflamatória crônica e neuropática associada com uma variedade de condições. A partir da revisão de literatura integrativa desenvolvida, buscaram-se estudos que evidenciam a eficácia da cannabis nas dores crônicas neuropáticas. Através de uma pesquisa nos bancos de dados PubMed e Medline por meio da BVS, utilizando descritores identificados no Descritores Ciências da Saúde (DeCS/Bireme) e no Medical Subject Headings (MeSH/PubMed): “Canabidiol” (“Cannabidiol”), “Chronic pain” (“Dor crônica”), “Cannabinoid Receptors” (“Receptores canabinóides”). Além de seus respectivos termos em português incluindo publicações de 2018 a 2023. Foram encontrados 360 resultados e com a aplicação dos critérios de inclusão e respeitando os critérios de exclusão, ficaram 42 artigos que, após leitura na íntegra, foram excluídos 29, restando 13 artigos. Desta forma, constatou-se que os canabinóides provaram a sua eficácia como abordagem complementar ou alternativa quando outros métodos de tratamento disponíveis não produziram os resultados esperados e satisfatórios. Destarte, evidenciando os efeitos farmacológicos da cannabis na dor, sugerindo sua utilização em pacientes com dores crônicas, incluindo dores neuropáticas. Bem como opção terapêutica nos sintomas de abstinência, como abuso e dependência de opiáceos. Além disso, são necessárias pesquisas futuras para compreender melhor o impacto das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com a cannabis medicinal nos cuidados clínicos.

Palavras-chave: Cannabidiol, Dor crônica, Receptores canabinóides.

¹ Graduando do curso de Odontologia pela Universidade Metropolitana da Grande Fortaleza – UNIFAMETRO

² Prof^o. Orientador do curso de Odontologia da Universidade Metropolitana da Grande Fortaleza – UNIFAMETRO

ABSTRACT

Patients often seek medical and dental professionals with multiple etiologies of orofacial pain that include acute pain, chronic pain, and neuropathic pain, among others. From this perspective, the use of medicinal cannabis has increased around the world in recent years, both natural and synthetic cannabis with products for medicinal use have gained increasing attention around the world due to the growth of evidence supporting their use in relief of chronic inflammatory and neuropathic pain associated with a variety of conditions. Based on the integrative literature review developed, studies were sought that demonstrate the effectiveness of cannabis in chronic neuropathic pain. Through a search in the PubMed and Medline, using descriptors identified in the Health Sciences Descriptors (DeCS/Bireme) and in the Medical Subject Headings (MeSH/PubMed): “Cannabidiol” (“Cannabidiol”), “Chronic pain” (“Chronic pain”), “Cannabinoid Receptors” (“Cannabinoid receptors”). In addition to their respective terms in Portuguese, including publications from 2018 to 2023. 360 results were found and with the application of the inclusion criteria and respecting the exclusion criteria, 42 articles remained, which, after reading in full, 29 were excluded, leaving 13 articles. In this way, it was found that cannabinoids have proven their effectiveness as a complementary or alternative approach when other available treatment methods did not produce the expected and satisfactory results. In this way, highlighting the pharmacological effects of cannabis on pain, suggesting its use in patients with chronic pain, including neuropathic pain. As well as a therapeutic option for withdrawal symptoms, such as opioid abuse and dependence. Additionally, future research is needed to better understand the impact of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with medical cannabis on clinical care.

Keywords: Cannabidiol, Chronic pain, Cannabinoid receptors.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
3.1 Eficácia.....	16
3.2 Efeitos adversos (EA).....	26
3.3 Limitações.....	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como dor recorrente ou constante que dura ou se repete por mais de três meses e pode resultar em incapacidade, sofrimento e perturbação física. A dor crônica atinge 20% da população, sendo as desordens musculoesqueléticas as causas mais comuns. A Classificação Internacional de Doenças (CID-11) desenvolveu uma classificação da dor crônica em sete categorias diferentes: dor crônica primária, dor crônica relacionada ao câncer, dor crônica pós-cirúrgica ou pós-traumática, dor neuropática crônica, dor crônica de cabeça secundária ou dor orofacial, dor visceral secundária crônica e dor crônica secundária musculoesquelética. Agora é mais amplamente aceito que a dor crônica é sua própria doença entidade e não apenas o resultado de uma doença ou lesão. As causas da dor crônica são multifacetadas, também deve se considerar os fatores biopsicossociais coexistentes, como características comportamentais e emocionais do paciente, fatores socioeconômicos e qualidade de vida. (URITS *et al.*, 2020).

A dor neuropática (DN) é descrita pelo International Association for the Study of Pain como “Dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatossensorial”. A DN ocorre como resultado de uma reação patológica desadaptativa do sistema nervoso a danos ou lesões, e às vezes é descrita como dor sentida na ausência de estímulos nociceptivos aferentes ou estímulos nocivos que são tipicamente interpretados no nível cortical do cérebro como dor. (SAINSBURY *et al.*, 2021)

As causas da neuropatia (NP) incluem esclerose múltipla (EM), diabetes, câncer, lesão medular, infecção por HIV, herpes zoster e acidente vascular cerebral, bem como outras condições, como neuralgia do trigêmeo (NT), amputação, lesões nervosas traumáticas ou pós-cirúrgicas, lesão nos nervos periféricos, hanseníase e radiculopatias lombares ou cervicais. A NP prejudica a qualidade de vida geral, afetando negativamente o desempenho no trabalho, influencia as relações sociais e impacta significativamente o sistema de saúde. (SAINSBURY *et al.*, 2021)

Frequentemente pacientes procuram profissionais odontológicos e médicos com múltiplas etiologias de dor orofacial que inclui dor aguda (por exemplo, pulpíte, periodontite apical, dor cirúrgica pós-operatória), dor crônica (por exemplo, distúrbios da articulação temporomandibular (DTM), e dor neuropática (por exemplo, neuralgia do trigêmeo, síndrome da boca ardente), entre outras. Nessa perspectiva, o uso de cannabis medicinal e canabinóides

aumentou em todo o mundo nos últimos anos, tanto a cannabis natural como a sintética com produtos para uso medicinal têm ganhado cada vez mais atenção em todo o mundo devido ao crescimento de evidências que apoiam seu uso no alívio da dor inflamatória crônica e neuropática associada com uma variedade de condições. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Cannabis sativa, uma planta conhecida mais comumente como maconha, tornou-se amplamente popular devido aos seus estados psicológicos e eufóricos induzidos em um indivíduo que ingere ou fuma a planta (WATKINS, 2019). Após a identificação da estrutura do tetrahydrocannabinol (THC), o principal ingrediente psicotrópico da cannabis e a identificação e clonagem de um receptor canabinóide (CB) no final dos anos 1980 e início dos anos 1990, a anandamida (araquidonoiletanolamida, AEA) foi identificada como um ligante endógeno do receptor CB em 1992, seguido por 2- araquidonoil glicerol (2-AG) em 1995. Desde então, um esforço científico maciço delineou o sistema endocanabinóide (SEC) e como ele pode ser modulado farmacologicamente. (FOWLER, 2021)

Os organismos vivos também sintetizam biologicamente seus próprios canabinóides, chamados endocanabinóides, que interagem com o sistema endocanabinóide do organismo. O SEC regula os hormônios associados às funções reprodutivas e ao estresse, e está localizado no cérebro, sistema endócrino e tecidos imunológicos. Para atingir essas funções, análogos estruturais não naturais de endo e fitocanabinóides, conhecidos como canabinóides sintéticos, são produzidos em laboratórios para interagir e regular esse sistema. O SEC inclui dois receptores canabinóides endógenos, CB1 e CB2. (WATKINS, 2019)

A cannabis contém mais de 500 compostos, com mais de 100 classificados como canabinóides. Dois canabinóides são de interesse médico significativo: delta tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), são classificados como fitocanabinóides, uma vez que ocorrem naturalmente da planta Cannabis (WATKINS, 2019). THC é o principal componente ativo da cannabis, contribuindo com propriedades psicoativas e analgésicas, o CBD também tem um impacto na dor e exibe propriedades anti-inflamatórias. A cannabis medicinal pode ser administrada através de muitas modalidades, incluindo cápsulas orais ou retais, adesivos transdérmicos, sprays oromucoso ou dérmicos e através de vaporização ou fumo. O mecanismo de administração afeta a biodisponibilidade dos canabinóides e o efeito consequente no paciente. O consumo intrapulmonar produz um início mais rápido e maior biodisponibilidade sistêmica, assim como é o uso transdérmico com o efeito metabólico de primeira passagem associado à via oral é evitado. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Dados os desafios atuais no tratamento da doença crônica neuropática, em combinação com o medo contínuo dos efeitos a longo prazo da epidemia de opiáceos, os médicos que tratam a dor crônica, bem como os especialistas em dor orofacial, precisam de opções mais inovadoras, eficazes e mais seguras para aliviar a dor neuropática (DN). Embora os opiáceos e os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais sejam os principais tratamentos farmacológicos para a dor nociceptiva, estes medicamentos têm um efeito modesto e apenas numa minoria de pacientes com DN devido à incapacidade de atingir com precisão os mecanismos subjacentes. Os tratamentos farmacológicos atuais para DN crônica têm sido amplamente limitados a antidepressivos tricíclicos e neuromoduladores (isto é, bloqueadores dos canais de sódio e anticonvulsivantes), mas estes também demonstraram eficácia apenas parcial na maioria dos pacientes. Indivíduos com condições crônicas de DN lutam para encontrar opções de tratamento eficazes e muitas vezes passam por vários ensaios com medicamentos em busca de tratamento e alívio. (SAINSBURY *et al.*, 2021)

As funções específicas dos canabinóides identificados que atuam como ligantes dos receptores CB no sistema nervoso foram apenas parcialmente elucidadas. No entanto, de acordo com dados de estudos farmacológicos anteriores e pesquisas utilizando camundongos *knock-out* para receptores CB, acredita-se que os mecanismos envolvidos nos efeitos analgésicos dos CBs sejam baseados na ativação dos receptores CB1 e/ou CB2, causando uma diminuição na transmissão do sinal de dor e/ou efeitos anti-inflamatórios. (SAINSBURY *et al.*, 2021)

Tendo em vista a crescente popularidade desses produtos tanto na área médica e odontológica, quanto em campos comerciais, essa revisão de literatura integrativa tem o objetivo de evidenciar a eficácia terapêutica da cannabis nas dores crônicas neuropáticas em região orofacial.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura (RIL), cuja estratégia metodológica permite “a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado” (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011)

Destaca-se a evidência científica como fundamento necessário à realização de uma RIL, cuja formação se dá pelo conjunto de informações utilizadas para confirmar ou negar uma teoria ou hipótese científica. Nesse sentido, surge a prática baseada em evidências

que diz respeito à síntese dos conhecimentos científicos e à utilização dos mesmos para a tomada de decisões na prática clínica da odontologia (Grupo Anima Educação, 2014)

Considerou-se as recomendações do Joanna Briggs Institute (JBI) das quais resultou a questão de investigação a partir da estratégia PICO. As respostas a essa pergunta orientarão as buscas e os critérios de inclusão/exclusão dos artigos originais a serem pesquisados. Cada dimensão do PICO contribui para a definição dos estudos a incluir, e equivale aos seguintes elementos: Population (P), Pacientes com dores crônicas neuropáticas orofacial; Interest Area/Intervention (I), Cannabis; Context (Co), Eficácia terapêutica. Dessa forma, elaborou-se a seguinte questão: Qual a eficácia terapêutica da cannabis em pacientes com dores crônicas neuropáticas orofaciais? (Joanna Briggs Institute, 2014)

Após elaboração da pergunta norteadora, o levantamento bibliográfico foi realizado no mês de agosto de 2023, utilizando descritores identificados no Descritores Ciências da Saúde (DeCS/Bireme) e no Medical Subject Headings (MeSH/PubMed): “Canabidiol” (“Cannabidiol”), “Chronic pain” (“Dor crônica”), “Cannabinoid Receptors” (“Receptores canabinóides”). Os descritores foram combinados empregando-se o operador booleano “AND”. Indexados nas bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e MEDLINE por meio biblioteca virtual em saúde (BVS).

Os critérios de inclusão dos artigos para esta revisão de literatura foram: estudos publicados no período entre 2018 e 2023, artigos dos últimos 5 anos, assim como relatos de caso, estudo clínico, ensaio clínico, protocolo de ensaio clínico, ensaio clínico controlado, ensaio clínico pragmático, ensaio randomizado controlado, já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e estudos não pertinentes ao tema ou sem direcionamento específico após leitura de títulos e resumos (tabela 1).

Após realizar a busca nas bases de dados utilizadas para a pesquisa, foram encontrados 360 resultados. Inicialmente, foi realizada a aplicação dos critérios de inclusão, respeitando-se os critérios de seleção para a exclusão de artigos que não fossem diretamente pertinentes ao tema. Foram selecionados 42 estudos para uma análise mais detalhada, na qual após a avaliação do texto completo foram excluídos 29 artigos, restando 13 artigos.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade na seleção dos artigos para a revisão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos publicados nos últimos 5 anos	Artigos duplicados
Relatos de caso	Estudos não pertinentes ao tema
Estudo clínico	Artigo sem direcionamento específico
Ensaio clínico	
Protocolo de ensaio clínico	
Ensaio clínico controlado	
Ensaio clínico pragmático	
Ensaio randomizado controlado	

Fonte: autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi elaborado um fichamento para a organização das publicações contendo as seguintes informações: autor principal/ano, objetivos, tipo de estudo, amostra e principais achados/conclusão. As tabelas abaixo mostram a seleção dos estudos em que é possível observar que as datas de publicação variaram de 2018 a 2023. No qual, foram selecionados

- 1 ensaio experimental randomizado cruzado de 4 vias controlado por placebo,
- 1 estudo de coorte prospectivo,
- 1 ensaio clínico randomizado controlado por placebo,
- 1 ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado por placebo,
- 1 estudo piloto,
- 1 estudo observacional prospectivo de segurança,
- 4 relatos de casos,
- 1 estudo de coorte retrospectivo e observacional,
- 2 estudos prognósticos.

Tabela 2. Artigos selecionados na busca eletrônica. Dor crônica com sintomatologia neuropática (fibromialgia, esclerose múltipla (EM), neuropatia periférica(NP))

AUTOR/ ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
DONKA <i>et al.</i> , 2018	Explorar os efeitos analgésicos da cannabis inalada de grau farmacêutico.	Ensaio experimental randomizado cruzado de 4 vias, controlado por placebo.	20 pacientes com dor crônica e fibromialgia.	Tratamentos contendo THC causaram maiores respostas analgésicas tanto para dor espontânea quanto para dor evocada.
CAPANO; WEAVER; BURKMAN, 2019	Investigar o impacto do extrato integral de canabidiol (CBD) no uso de opióides e nos indicadores de qualidade de vida entre pacientes com dor crônica.	Estudo de coorte prospectivo.	97 pacientes entre 30 e 65 anos com dor crônica que tomavam opióides há pelo menos 1 ano.	Reduziram ou eliminaram os seus opióides após adicionarem extrato de cânhamo rico em CBD aos seus regimes.
XU <i>et al.</i> , 2020	Avaliar a eficácia do óleo de canabidiol sendo administrado topicamente no tratamento da dor neuropática periférica.	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo.	29 pacientes com idade média de 68 anos. 15 pacientes foram randomizados para o grupo CBD e 14 pacientes foram randomizados para o grupo placebo.	Redução na dor intensa, dor aguda, no grupo CBD em relação ao grupo placebo. Sem evento adverso.
CHAVES; TREVISOL; ANDRÉIA, 2020	Determinar o benefício de um óleo de cannabis rico em THC nos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com fibromialgia.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	17 mulheres com idade média de 51 anos.	O grupo cannabis apresentou uma diminuição no impacto da fibromialgia. Os canabinóides reduzem a dor e outros processos fisiopatológicos e fisiológicos.
VECCHIO <i>et al.</i> , 2020	Investigar a ação dos canabinóides (spray) na espasticidade e na dor em pacientes secundários	Estudo piloto.	15 pacientes com EM progressiva (11 mulheres).	Melhora dos escores de espasticidade e dor.

	progressivos com EM, por meio de índices neurofisiológicos.			
GUSTAVSEN <i>et al.</i> , 2021	Investigar a segurança dos óleos sublinguais de cannabis medicinal em pacientes com EM.	Estudo observacional prospectivo de segurança.	28 pacientes com EM.	Resultou na redução da intensidade da dor e espasticidade. Alternativa quando a terapia convencional é inadequada.

Tabela 3. Artigos selecionados na busca eletrônica. Relatos de casos da utilização da cannabis em pacientes com dor crônica.

AUTOR/ ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
WENDELMUTH;GASTMEIER <i>et al.</i> , 2019	Descrever um caso de lombociatalgia crônica pronunciada, que não foi satisfatoriamente controlada pelo tratamento analgésico convencional.	Relato de caso.	Paciente 39 anos.	Após tratamentos analgésicos convencionais insatisfatórios. A combinação de flores de cannabis e analgésicos, como também produtos à base de THC e CBD resultou na redução dos escores de dor.
ESKANDER <i>et al.</i> , 2020.	Apresentar relatos de casos de pacientes que descrevem o uso de CBD para o alívio sintomático de uma fratura por compressão lombar e na mitigação do desconforto torácico e da disestesia.	Relato de caso.	Homem afro-americano de 40 anos; Mulher caucasiana de 61 anos.	O CBD derivado do cânhamo em creme transdérmico proporcionou alívio significativo dos sintomas e da dor para os pacientes.
VICKERY; FINCH, 2020	Evidenciar casos em medicina baseada em canabinóides para dor crônica não oncológica tendo esgotado a terapia convencional.	Relato de caso.	Homem, 77 anos.	Relatou nenhuma dor neuropática, de modo que a queimação nas pernas e na dor lombar braço cessou. Cessou seus opiáceos e outros analgésicos.

GRACZYK <i>et al.</i> , 2022.	Analisar as situações clínicas específicas em que os canabinóides ajudaram a aliviar sintomas difíceis de tratar, como a dor crônica, como a neuralgia trigeminal.	Relato de caso.	Um paciente de 65 anos.	Tratamento insatisfatório com analgésicos tradicionais. Após a introdução dos canabinóides oral e inalatória relatou não sentir dor, dormiu a noite toda e não teve efeitos colaterais.
-------------------------------	--	-----------------	-------------------------	---

Tabela 4. Artigos selecionados na busca eletrônica. Efeitos adversos na utilização da cannabis em pacientes com dor crônica concomitante com outros medicamentos.

AUTOR/ ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
SCHUBERT <i>et al.</i> 2022.	Explorar a incidência de eventos adversos (EAs) relatados pelos pacientes ao iniciar o tratamento com cannabis para dor crônica e medicamentos concomitantes.	Estudo de coorte retrospectivo e observacional.	275 pacientes, com idade média de 54 anos e maioria mulheres.	A dose de CBD e THC não foi associada a uma alteração clinicamente relevante na incidência de EA. sonolência, confusão, fadiga e problemas de equilíbrio foram significativamente mais prováveis no grupo CBD e THC, comparado a só canabidiol.

Tabela 5. Artigos selecionados na busca eletrônica. Estudo em ratos Sprague-Dawley para avaliar os efeitos analgésicos da cannabis.

AUTOR/ ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
WONG; CAIRNS, 2019.	Investigar se a injeção intramuscular local de canabinóides não psicoativos e	Estudo prognóstico.	Ratos Sprague-Dawley fêmeas (225-350 g, n = 54).	A aplicação periférica destes canabinóides não psicoativos pode proporcionar alívio

	suas combinações podem diminuir a sensibilização do músculo mastigatório induzida pelo fator de crescimento nervoso.			analgésico para distúrbios de dor muscular crônica, como distúrbios de DTM e fibromialgia, sem efeitos colaterais centrais.
BESMA; PIÑEYRO, 2023	Analisar um modelo de neuropatia diabética para investigar como a mistura de fitocanabinóides influencia as respostas antinociceptivas.	Estudo prognóstico.	Ratos Sprague-Dawley machos adultos, pesando 235-250 g.	Indicam que a composição do produto influencia o alívio da dor por doses similares de THC e que a especificidade da resposta é mediada, em parte, pelo envolvimento distinto de alvos endocanabinóides.

Fonte: autores

3.1 Eficácia

A tabela a seguir, tem como objetivo evidenciar os dados sobre a eficácia terapêutica da cannabis, diante do cenário clínico, as abordagens de tratamentos, as vias de administração e as formas farmacêuticas, de modo a mostrar a aplicabilidade clínica.

Tabela 06. Eficácia dos produtos à base de cannabis.

Autor	Cenário clínico	Forma farmacêutica /Via de administração	Tratamento/ abordagem	Eficácia
DONKA <i>et al.</i> , 2018	Fibromialgia e dor crônica.	Flor in natura/ via inalatória.	Cannabis Bediol (13,4mg de THC e 17,8mg de CBD),bedrocan (22,4 mg de THC e 1mg de CBD) e bedrolite (1 mg de THC e 18,4 mg de CBD)/ Pacientes foram doseados com vapor dentro de 3 a 7 minutos e cada respiração suspensa por 5 segundos.	Bediol diminuiu a dor espontânea em 30%. Bredrocan e bediol aumentaram o limiar de dor a pressão. Bedrolite desprovida de atividade analgésica.
CAPANO; WEAVER;	Dor crônica moderada a grave.	Cápsula gelatinosa/ via oral.	Cápsulas gelatinosas com derivados de cânhamo (15 mg), cada gel macio continha 15,7 mg de CBD, 0,5 mg de THC, 0,3 mg de	53% dos participantes após tratamento, eliminaram o uso de opioides ao longo de 8 semanas. Concluiu que o CBD é um

BURKMAN, 2019			cannabidivarin, 0,9 mg de ácido canabidiólico , 0,8 mg de nabicromo e >1% de mistura de terpeno botânico/ Auto intitularam a sua dose. Dos 97 participantes que completaram o estudo, 94 optaram por usar os géis moles. 91 participantes usaram dois géis moles (~30 mg) diariamente. Um participante consumiu quatro géis moles (~60 mg) diariamente. Dois participantes relataram usar apenas um gel macio (~15 mg) por dia.	agente eficaz analgésico e que ajuda a reduzir as barreiras à redução de opioides, como sintomas fisiológicos de abstinência.
XU <i>et al.</i> , 2020	Neuropatia periférica.	Óleo de CBD/ aplicação transdérmica.	Óleo CBD contendo 250 mg/ Foi aplicado topicamente nas áreas sintomáticas até quatro vezes por dia durante o período do estudo.	Houve uma redução estatisticamente significativa na dor intensa, dor aguda, sensações de frio e coceira no grupo CBD quando comparado ao grupo placebo.
CHAVES; TREVISOL; ANDRÉIA, 2020	Fibromialgia com sintomas moderados a graves.	Óleo composto de THC e CBD/ via oral.	Óleo composto de THC (24,44 mg/mL) e CBD (0,51 mg/mL)/ a dose inicial em ambos os grupos foi de uma gota (1,2 mg de THC e 0,02 mg de CBD).	As crises de dor foram reduzidas, ainda que subjetivamente, em frequência e intensidade, levando em consideração que umas das principais queixas dos pacientes com FM é a dor crônica generalizada.
VECCHIO <i>et al.</i> , 2020	Esclerose múltipla secundária progressiva com dor e espasticidade.	Spray oromucoso/ via inalatória.	Spray contendo THC-CBD na proporção de 1:1 / permitindo um máximo de 12 inalações/dia. A dose mediana associada ao alívio da dor foi de 5,5 inalações/dia.	Queixas de dor diminuíram em 10 pacientes (67%). Descobriram que poderia aliviar não apenas a espasticidade, mas também a dor em pacientes com EM secundária progressiva.
GUSTAVSEN <i>et al.</i> , 2021	Esclerose múltipla, com dor neuropática e espasticidade.	Óleo com THC e CBD/ via sublingual.	Óleos contendo THC (22,5 mg) e CBD (50 mg por dia), nas proporções de THC:CBD 1:2,5 (n=13), THC:CBD 1:1 (n=10), rico em THC (n=1) e rico em CBD(n=4). A dose média de THC 4mg/dose e de CBD 7mg/dose. 73% dos pacientes usaram 1 dose	Foram relatadas reduções estatisticamente significativas na dor, espasticidade e intensidade dos distúrbios do sono em pacientes tratados com produtos contendo THC (10-25 mg/mL) da

			diária e os outros 3 vezes ao dia.	mesma forma, também em produtos com CBD.
WENDELMUTH; GASTMEIER. <i>et al.</i> , 2019	Lombociatalgia crônica.	Flores de cannabis medicinal; spray Nabiximols (Sativex®); dronabinol e solução etanólica de dronabinol/ respectivamente via inalatória; via inalatória; via oral; via inalatória, respectivamente.	Flores de cannabis medicinal privada e recreativa; spray sendo uma dosagem de 5 sprays na manhã e à noite 7 sprays (equivalente a 13,5 mg de THC e 12,5mg CBD pela manhã e 18,9mg THC e 17,5 mg de CBD à noite); Outra opção, foi a dose de dronabinol e inalação de solução etanólica de dronabinol.	Relatou que na utilização das flores da cannabis e spray houve a redução da dor, sendo mais acentuado pela inalação de flores do que o uso do spray.
ESKANDER <i>et al.</i> , 2020.	Fratura por compressão na lombar/ distúrbio sensorial torácico e disestesia.	Creme de CBD/ via tópica.	Ambos utilizaram o mesmo creme de CBD: Baskin Essentials Body Wellness Cream (400 mg de CBD) no local das dores. Paciente com fratura aplicou o creme 2 vezes ao dia.	Paciente com fratura endossou aproximadamente 10 horas de redução da dor significamente e a paciente com distúrbio sensorial aproximadamente 7 a 8 horas de alívio. Sugerindo que o CBD pode ter efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios.
VICKERY; FINCH, 2020	Dor crônica não oncológica.	Óleo à base de cannabinoídes/ via oral.	Óleo à base de canabinoides balanceado e atualmente toma o equivalente a 7 mg de THC/7 mg de CBD diariamente.	Não sentiu mais dor neuropática, a queimação nas pernas e na dor no braço cessou, houve melhora da insônia.
GRACZYK <i>et al.</i> , 2022	Neuralgia trigeminal.	Vaporização de cânhamo seco/ via inalatória e óleo de CBD/ via sublingual.	THC 19% e CBD <1% por vaporização de cânhamo seco (200 mg/dia); Além disso, o óleo CBD(10mg/dia).	Houve controle da dor, melhora no humor e os distúrbios de sono foram resolvidos.
SCHUBERT <i>et al.</i> 2022.	Dor crônica (artrite, dor musculoesquelética geral e neuropática).	Formulações orais de CBD e CBD com THC/ via oral.	Administração de CBD 50 mg por dia e CBD 15 mg com THC 12,5 mg por dia, concomitante com estatinas, anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs), antiplaquetários, varfarina, anti-infecciosos incluindo antifúngicos azólicos e antirretrovirais.	São necessárias pesquisas futuras para compreender melhor o impacto das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com a cannabis medicinal nos cuidados clínicos, a fim de garantir o seu fornecimento e uso seguros e eficazes, tendo em vista seus EA.

WONG; CAIRNS, 2019.	Sensibilização induzida pelo fator de crescimento no músculo mastigatório de ratos.	Aplicação periférica de CBD, CBN, CBC, componentes não psicoativos e FCN/ via parenteral.	CBD (1 e 5 mg/ml), CBN (1 mg/ml), CBC (1 mg/ml) e combinação CBD/CBN (1:1 ou 5:1 mg/ml) e receberam uma injeção de FCN (25 µg/ml, 10 µl).	A aplicação periférica destes canabinóides não psicoativos pode proporcionar alívio analgésico para distúrbios de dor muscular crônica, como distúrbios temporomandibulares e fibromialgia, sem efeitos colaterais centrais.
BESMA; PIÑEYRO, 2023	Neuropatia diabética em ratos.	Injeção intratecal de THC e CBD/ via parenteral.	THC e CBD em suas formas puras; THC e CBD em suas formas puras; mistura pura 1:1 ou como extrato/ cada rato recebeu apenas um tratamento e uma dose única por dia.	A composição do produto influencia a mitigação da dor. O CBD e os canabinóides menores encontrados em produtos de cannabis podem influenciar a antinocicepção do THC através de alvos farmacodinâmicos que medeiam as ações analgésicas desejadas dos canabinóides.

Fonte: autores

Donka *et al.* (2018), expuseram em seu estudo experimental e altamente controlado, a farmacocinética e a farmacodinâmica de três variedades ativas de cannabis Bediol, bedrocan e bedrolite com administração intrapulmonar em pacientes com dor crônica e fibromialgia. Sendo a fibromialgia é caracterizada por dor crônica generalizada, muitas vezes acompanhada por sintomas secundários, incluindo distúrbios do sono, cansaço. As principais descobertas deste estudo são em comparação com as taxas de resposta ao placebo, um número significativamente maior de pacientes respondeu ao Bediol com uma diminuição da dor espontânea em 30% (variedade contendo alto teor de THC e CBD); a redução nos escores de dor espontânea foi correlacionada com a magnitude alta da droga; o limiar de dor à pressão aumentou significativamente em pacientes tratados com Bedrocan e Bediol, duas variedades de cannabis com alto teor de THC. Bedrolite, com alto teor de CBD, foi desprovida de atividade analgésica em qualquer um dos modelos de dor espontânea ou evocada;

Ademais, Chaves, Trevisol e Andréia (2020), evidenciou em sua pesquisa também com pacientes com FM e dor crônica, feita com administração oral utilizando óleo composto de THC e CBD, a dose inicial em ambos os grupos foi de uma gota por dia pela via sublingual. Os participantes do grupo cannabis já haviam usado antidepressivos (62,5%), opioides (25%) e benzodiazepínicos (12,5%). Também há presença de sintomas moderados a graves (apresentando limitação funcional nas atividades cotidianas). Os pacientes se automedicaram com analgésicos leves e anti-inflamatórios sempre que necessário em ambos os grupos. Diante do tratamento as crises de dor foram reduzidas, ainda que subjetivamente, em frequência e intensidade, levando em consideração que umas das principais queixas dos pacientes com FM é a dor crônica generalizada. Os fitocannabinóides podem ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para reduzir os sintomas e aumentar a qualidade de vida dos pacientes com FM em comparação ao grupo placebo.

Gustavsen *et al.* (2021), mostrou que o tratamento com óleos sublinguais de cannabis medicinal contendo THC e CBD, foi seguro e bem tolerado e resultou numa redução da intensidade da dor, espasticidade e distúrbios do sono em pacientes com esclerose múltipla(EM). Sendo a dor neuropática central crônica e espasticidade são sintomas pronunciados observados em 63% e 80% das pessoas com EM, respectivamente. As indicações de tratamento foram dor neuropática (79%) e espasticidade (21,75%), e foram utilizadas principalmente como terapia complementar com uso simultâneo de analgésicos e/ou antiespasmódicos convencionais. Cerca de 73% usaram apenas uma dose diária, principalmente à noite, caso contrário, o tratamento foi tomado 3 vezes ao dia. Dois pacientes

interromperam o tratamento. Com o tratamento, relataram reduções estatisticamente significativas na dor, espasticidade e intensidade dos distúrbios do sono em pacientes tratados com produtos contendo THC da mesma forma, também em produtos com CBD. Isto sugere que os óleos de cannabis medicinal podem ser usados com segurança, bem tolerados e resultam numa redução da intensidade da dor, especialmente em doses relativamente baixas e com titulação lenta, como uma alternativa para tratar os sintomas relacionados com a EM quando a terapia convencional é inadequada.

Vecchio *et al.* (2020), relatam também a eficácia do spray oromucoso (Sativex) de THC-CBD contra espasticidade e dor na EM secundária progressiva, permitindo um máximo de 12 inalações/dia. A dose mediana de THC-CBD associada ao alívio da dor foi de 5,5 inalações/dia, as queixas de dor diminuíram em 10 pacientes (67%). 15 pacientes, cujo diagnóstico foi secundário EM progressiva, completou o estudo. Dez foram excluídos: 3 foram eventualmente diagnosticados com EM progressiva primária; 5 por não repetir ou tolerar testes neurofisiológicos; 2 desistiram por ineficácia do tratamento. Por fim, descobriram que um spray oromucoso disponível poderia aliviar não apenas a espasticidade, mas também a dor em pacientes com EM secundária progressiva.

O estudo piloto de Xu *et al.* (2020), mostrou que a aplicação transdérmica de óleo CBD com o produto de tratamento contendo CBD em pacientes com neuropatia periférica. A neuropatia periférica é um tipo de dor crônica com fisiopatologia complexa e seu tratamento pode ser desafiador, portanto, é uma condição frequentemente subtratada, sendo caracterizada por fraqueza, parestesia, sensação de queimação e dor aguda que geralmente começa nas mãos e pés com progressão proximal. Em vista disso, foi aplicado topicamente nas áreas sintomáticas até quatro vezes por dia durante o período do estudo, alcançou uma melhoria significativa na dor e outras sensações perturbadoras. Com a aplicação, ocorreu uma redução estatisticamente significativa na dor intensa, dor aguda, sensações de frio e coceira no grupo CBD quando comparado ao grupo placebo. O produto de tratamento foi bem tolerado e sugerindo poder constituir uma alternativa mais eficaz em comparação com outras terapias atuais no tratamento da neuropatia periférica.

A pesquisa de Capano, Weaver e Burkman (2019), demonstra o papel potencial dos canabinoides como alternativa aos opioides. No qual, avaliou pacientes que tivessem dor crônica moderada a grave por pelo menos 3 anos e estivesse estável com opioides por pelo menos 1 ano, os participantes receberam gratuitamente um frasco com cápsulas gelatinosas com derivados de cânhamo. Os participantes foram educados sobre o uso seguro do CBD e, por fim, optaram por usar ou não o CBD e auto intitularam a sua dose de CBD. Dos 97

participantes que completaram o estudo, 94 optaram por usar os géis moles de CBD. Os resultados deste estudo sugerem que o uso de cânhamo rico em CBD pode ajudar a reduzir o uso de opioides e melhorar a qualidade de vida, especificamente no que diz respeito à dor e ao sono, entre os pacientes com dor. Mais da metade (53%) dos participantes que adicionaram cânhamo reduziram ou eliminaram os opioides ao longo de 8 semanas, e quase todos os usuários de CBD relataram melhorias na qualidade de vida. Concluindo, junto com a literatura emergente sobre o tema, que o CBD é um agente eficaz analgésico e que ajuda a reduzir as barreiras à redução de opioides, como sintomas fisiológicos de abstinência.

Wendelmuth e Gastmeier (2019), relata um caso de lombociatalgia crônica, que não foi controlado satisfatoriamente por tratamento analgésico. Tem havido uma farmacoterapia extensa e crescente desde 2003, deslocados no tempo, mas também sobrepostos como ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxibe, metocarbamol (Ortoton®), tramadol, buprenorfina transdérmica, oxicodonte, amitriptilina, pregabalina e zolpidem, bem como vários outros. Após utilização de flores de cannabis medicinal de forma privada e recreativa houve a redução significativa da dor, posteriormente ocorreu a descontinuação completa da medicação opioide, todos os AINEs e redução do citalopram 40mg para 10mg utilizados nos sintomas depressivos. O paciente que já estava de licença médica há vários anos começou a trabalhar de forma independente e voltou a ter uma vida social satisfatória. Como alternativa utilizou o spray Nabiximols (Sativex®) sendo uma dosagem de 5 sprays na manhã e à noite 7 sprays, mas o paciente relatou uma pequena diminuição da dor e relaxamento muscular. Outra opção, foi a dose de dronabinol administrada por via oral e depois de oito semanas, além de a ingestão oral incluiu inalação de solução etanólica de dronabinol com redução significativa, mas paciente relatou efeitos colaterais com uma dose inicial de 200 mg de dronabinol por dia.

Eskander *et al.* (2020). Relataram 2 casos, um de fratura por compressão de L3 sofrida após queda que realizava terapia conservadora de paracetamol e AINEs e outro apresentando distúrbio sensorial torácico e disestesia há mais de 2 anos após uma ressecção cirúrgica de um meningioma espinhal. Ambos utilizaram o mesmo creme de CBD no local das dores. O paciente com fratura por compressão, utilizava o creme em pequenas quantidades duas vezes ao dia na parte inferior das costas na área afetada. Ele endossou aproximadamente 10 horas de redução da dor significativamente. Após 4 semanas de tratamento, o paciente parou de usar todos os medicamentos, pois a dor lombar foi resolvida e a dor causada por espasmos musculares lombares, bem como a dor irradiada para o sacro foram atenuadas. A paciente com distúrbio sensorial torácico endossou aproximadamente 7 a 8 horas de alívio dos distúrbios sensoriais e da disestesia aplicando creme na coluna torácica. Esta

série de casos sugere que o CBD pode ter efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios em pacientes virgens de uso de opióides com dor neuropática e radicular.

Vickery e Finch (2020) descreve uma apresentação típica em uma clínica especializada em medicina baseada em canabinóides para dor crônica não oncológica, tendo esgotado a terapia convencional com transtorno de estresse pós-traumático, insônia e vasculopatia concomitantes. Um homem de 77 anos com dores crônicas depois de pular deliberadamente de um helicóptero em uma missão no Vietnã em 1968. Sua dor crônica causada pelos ferimentos e inúmeras fraturas tem piorado, exigindo múltiplas cirurgias nos últimos 10 anos, incluindo: fusão cervical (C5/6), laminectomia lombar (L4/5) e laminectomia pendente (C6-T2). Esteve sob vários especialistas em dor e sua dor é inadequadamente controlada com opiáceos, pregabalina ou antidepressivos e ele está tomando benzodiazepínicos para sua insônia acentuada. Então, foi introduzido um óleo à base de canabinóides balanceado contendo THC e CBD e atualmente ele está tomando diariamente. 6 meses depois relatou não sentir mais nenhuma dor neuropática, de modo que a queimação nas pernas e na dor no braço cessou. Conseguiu interromper seus opiáceos e outros analgésicos, incluindo tapentadol, amitriptilina e pregabalina, nos últimos meses e sua insônia melhorou.

Graczyk et al. (2022) relata um caso de neuralgia do trigêmeo após cirurgia odontológica, no qual, foi realizado bloqueio do nervo maxilar (V2). Após a anestesia, surgiram dormência e rigidez na inervação dos ramos V2 e V3 (mandibular). Além disso, a dor localizada intensa impossibilitava falar e comer. O exame neurológico revelou inchaço na bochecha direita, mais intenso no ramo V2, um pouco menor no ramo V3. Começou o uso de gabapentina 100 e foi até 600 mg 3 vezes ao dia, também tomou tramadol, ibuprofeno e pílulas para dormir conforme necessário e se beneficiou da reabilitação. Porém, após 3 anos de tratamento o paciente não melhorou. Houve crises de salivação, dormência facial na região V2, além de dores nas têmporas e nos dentes superiores. Consecutivamente, iniciou o tratamento com terapia inalatória de THC/CBD por vaporização de cânhamo seco. Além disso, o óleo CBD foi adicionado ao tratamento por administração sublingual. Com 1 mês houve controle da dor, melhora no humor e os distúrbios de sono foram resolvidos. Após 1 ano, com aumento progressivo, revelou que o paciente ficou satisfeito com os resultados da terapia, não sentiu dor, dormiu a noite toda, sendo recomendado manter a dose.

Wong e Cairns (2019), descreve um estudo feito para diminuir a sensibilização do músculo mastigatório induzida pelo fator de crescimento nervoso (FCN) em ratos, com aplicação periférica de CBD (canabidiol), CBN (canabinol), CBC (canabicromeno), componentes não psicoativos e FCN. Os seguintes grupos de tratamento foram testados: CBD

(1 e 5 mg/ml), CBN (1 mg/ml), CBC (1 mg/ml) e combinação CBD/CBN (1:1 ou 5:1 mg/ml) e receberam uma injeção de FCN (25 µg/ml, 10 µl). A injeção intramuscular de FCN diminuiu o limiar mecânico relativo do músculo masseter 3 dias após a injeção em 31%. Foi observado um efeito dependente da dose com CBD na sensibilização mecânica induzida por FCN. CBD (1 mg/ml) não teve efeito, porém com uma concentração maior de (5 mg/ml) reverteu a sensibilização mecânica induzida por FCN aos 10 e 30 minutos após a injeção. CBN (1 mg/ml) reverteu significativamente a indução de FCN sensibilização mecânica 10 min após a injeção. A injeção intramuscular de CBD/CBN (1:1) teve efeito mais duradouro quando comparada aos canabinóides individuais na mesma concentração com significativos aumentos no limiar de retirada mecânica em 10 e 30 minutos após a injeção. CBD/CBN (5:1) teve um efeito semelhante na sensibilização mecânica como CBD/CBN (1:1). Nenhuma alteração significativa no limiar de retirada mecânica foi observada nos músculos masseteres contralaterais. Desta forma, estes resultados mostram que a aplicação periférica destes canabinóides não psicoativos pode proporcionar alívio analgésico para distúrbios de dor muscular crônica, como distúrbios temporomandibulares e fibromialgia.

Besma e Piñeyro (2023) elencou no seu estudo utilizando um modelo de neuropatia diabética em ratos para investigar como a mistura de fitocanabinóides influencia as respostas antinociceptivas dos principais canabinóides na mistura. Descobrimos que a administração intratecal de THC e CBD em suas formas puras envolveu efetivamente os alvos espinhais do sistema endocanabinóide para mitigar a hipersensibilidade mecânica em animais diabéticos. Evidências de antinocicepção também foram encontradas quando ambos os produtos foram co-administrados como uma mistura pura 1:1 ou como extrato, mas os níveis de antinocicepção alcançados e os alvos atingidos pela mesma dose de THC foram influenciados pelas diferentes misturas, cada rato recebeu apenas um tratamento e uma dose única por dia. Estas descobertas indicam que a composição do produto influencia a mitigação da dor por doses equivalentes de THC e que a especificidade da resposta é mediada, pelo menos em parte, pelo envolvimento distinto de alvos endocanabinóide. Este estudo fornece evidências de que o CBD e os canabinóides menores encontrados em produtos de cannabis podem influenciar a antinocicepção do THC através de alvos farmacodinâmicos que medeiam as ações analgésicas desejadas dos canabinóides. Além disso, indicam que as respostas e alvos antinociceptivos envolvidos pelas misturas de canabinóides são específicos da composição e não podem ser simplesmente inferidos a partir dos conteúdos de THC e CBD. Esta informação pode ter implicações em relação à forma como os produtos medicinais de cannabis são prescritos.

3.2 Efeitos adversos (EA)

Tabela 07. Efeitos adversos

Autor	efeitos adversos/colaterais
DONKA <i>et al.</i> , 2018	Efeitos frequentes relacionados à inalação de cannabis: tosse durante a inalação em 65%-70%, dor de garganta e gosto ruim durante a inalação em 25% 35% dos participantes. Mas, a maioria dos EA não estão relacionados à inalação, e sim, doses elevadas em 40% a 80%, tonturas em 15% a 20% e náusea em 5% a 30% dos participantes. Dois pacientes relataram sentir alterações após o tratamento com placebo.
CAPANO; WEAVER; BURKMAN, 2019	Dois participantes iniciaram o CBD, mas relataram o efeito adverso da sonolência e pararam de usar os géis moles. Uma participante relatou que o CBD “fez seu coração disparar” e combinou a dosagem duas vezes ao dia em uma dose para controlar o efeito colateral, um relatou náusea devido ao CBD, mas continuou usando o produto. Outro participante relatou “azia e boca seca” após iniciar o CBD e uma relatou que o CBD aumentou sua ansiedade noturna e distúrbios do sono. Entretanto, nenhum evento adverso significativo foi relatado.
XU <i>et al.</i> , 2020	Nenhum evento adverso foi relatado neste estudo.
CHAVES; TREVISOL; ANDRÉIA, 2020	Os EA relatados pelo grupo cannabis foram sonolência (87,5%), tontura (25%), boca seca (25%), melhora do humor (25%), e melhora da libido (12,5%). Um participante (11%) do grupo placebo relacionou sonolência durante as 12 horas após a ingestão do produto. Todavia, não houve perda de seguimento por efeitos adversos desagradáveis. Por fim, a mudança no padrão de sono foi considerada um efeito positivo no grupo cannabis, visto que a maioria dos participantes sofria de insônia ou sono não restaurador.
VECCHIO <i>et al.</i> , 2020	Nenhum paciente relatou eventos adversos significativos, embora 3 queixaram-se de leve sonolência.
GUSTAVSEN <i>et al.</i> , 2021	Os EAs foram relatados principalmente de intensidade leve, apareceram 30-60 minutos após a administração e resolveram-se espontaneamente após 1-2 horas. Durante o tratamento com preparações de cannabis contendo 10-25 mg/mL de THC, os EAs mais comuns foram boca seca, sonolência, tontura e náusea de grau leve a moderado. Dois pacientes apresentaram sintomas pronunciados com sonhos excessivos e sonolência, respectivamente, o que levou à interrupção do tratamento durante a titulação. Três eventos adversos graves (EAG) foram relatados, mas não foram associados ao tratamento. Sem sintomas psicóticos, por exemplo, paranoia, delírios ou alucinações foram relatadas. A euforia foi relatada duas vezes e em doses relativamente mais altas de THC, 6,3 e 22,5 mg, respectivamente. Quando a dosagem foi reduzida a euforia desapareceu. Um paciente tratado com CBD DROPS relatou tontura, náusea, confusão e dor de cabeça, mas a associação com o tratamento não ficou clara, pois os EAs aconteceram apenas uma vez durante o período de titulação, aproximadamente 12 horas após a administração e duraram de 3 a 4

	horas. Caso contrário, a sonolência foi o único EA relatado quando tratado com produtos ricos em CBD. É importante ressaltar que observamos que os EAs também ocorreram em doses baixas, por exemplo, 2,5 mg de THC; portanto, é importante iniciar o tratamento com doses baixas.
WENDELMUTH; GASTMEIER, 2019	A partir de uma dose de cerca de 200 mg do medicamento Dronabinol oral por dia foi descrito pelo paciente uma série de efeitos colaterais sintomas (palpitações, hipotensão, inquietação, dificuldade de concentração, suando, piorou sono noturno). efeitos colaterais relacionados aos outros produtos não foram relatados.
ESKANDER <i>et al.</i> , 2020.	Não relatou quaisquer efeitos colaterais.
VICKER; FINCH, 2020	Paciente não teve efeitos colaterais.
GRACZYK <i>et al.</i> , 2022	Não relatou quaisquer efeitos colaterais.
SCHUBERT <i>et al.</i> , 2022.	Pesquisa com 275 pacientes, a artrite foi a indicação mais comum, seguida pela dor musculoesquelética geral e neuropática. A polifarmácia é comum na maioria dos pacientes com dor crônica que procuraram tratamento com cannabis medicinal e o uso concomitante dos medicamentos estão associados. Cada um recebeu uma mediana de seis medicamentos concomitantes, sendo os opioides ($n = 179$; 65%) os mais comuns. Um total de 35,6% dos pacientes tomou 10 ou mais outros medicamentos, e eles foram associados a uma probabilidade 3,6 vezes maior de relatar o EA de fadiga. Os pacientes que receberam gabapentínicos concomitantes tiveram 2,4 vezes mais probabilidade de relatar tontura, os pacientes que tomaram antidepressivos tricíclicos tiveram 1,8 vezes mais probabilidade de relatar sonolência e 3,4 vezes mais probabilidade de relatar ansiedade, quando comparados com pacientes que não receberam prescrição dessas classes de medicamentos. Aqueles pacientes aos quais foram prescritos produtos contendo canabidiol e Δ -9-tetrahydrocannabinol tiveram 1,5 vezes mais probabilidade de ter sofrido um EA quando comparados com aqueles prescritos apenas com canabidiol. Por fim, as doses prescritas de CBD e THC não foram associadas a uma alteração clinicamente relevante na incidência de EA.
WONG; CAIRNS, 2019.	Sem efeitos adversos centrais e sugere efeitos motores mínimos.
BESMA; PIÑEYRO, 2023	Não relatou quaisquer efeitos colaterais.

Fonte: autores

3.3 Limitações

Capano, Weaver e Burkman (2019) mostra que as limitações do estudo incluem a falta de um desenho randomizado e controlado por placebo. A curta duração do estudo, a falta de grupo de controle e o tamanho relativamente pequeno da amostra limitam as conclusões. Além disso, os diagnósticos de dor, comorbidades, tipo de opioide, dose de opioide e dose de CBD também variaram entre os participantes.

Para Gustavsen *et al.* (2021), as limitações incluem amostra demograficamente heterogênea e o desenho não controlado e não cego. Tanto o paciente quanto o médico assistente estavam cientes do tratamento recebido.

Xu *et al.* (2020) evidencia outro potencial limitação do estudo é a inclusão de múltiplas etiologias de neuropatia periférica, o que pode levar à heterogeneidade dos ensaios clínicos. Como tal, futuros ensaios multicêntricos, randomizados e controlados em maior escala podem ser necessários para determinar verdadeiramente as potenciais aplicações clínicas do CBD administrado topicamente.

Existem limitações parecidas em alguns estudos a reconhecer: amostra pequena, período de intervenção curto e participantes mantiveram outros tratamentos simultaneamente. Além disso, as avaliações de algumas pesquisas não foram feitas com questionários e escalas padrões.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na série de pesquisas apresentadas, os canabinóides não foram utilizados na maioria como terapia de primeira linha, mas evidenciaram a sua eficácia como abordagem complementar ou alternativa quando outros métodos de tratamento disponíveis não produziram os resultados esperados e satisfatórios. Desta forma, evidenciando os efeitos terapêuticos da cannabis na dor, sugerindo sua utilização em pacientes com dores crônicas, incluindo dores neuropáticas em região orofacial. Bem como opção terapêutica nos sintomas de abstinência, como abuso e dependência de opiáceos. Além disso, são necessárias pesquisas futuras para compreender melhor o impacto das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com a cannabis medicinal nos cuidados clínicos.

O sistema endocanabinóide desempenha um papel vital na modulação do funcionamento de muitos sistemas, mas são necessárias mais observações e ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a dosagem dos canabinóides em certas doenças devido à falta de

padronização nos produtos com cannabis. Até o momento ainda não existem dados clínicos suficientes que nos permitam tirar conclusões e estabelecer doses padronizadas nas doenças selecionadas nos estudos. Sugerindo que cada paciente deve ser abordado individualmente com uma avaliação cuidadosa da sua condição, a fim de determinar a dose eficaz mais baixa, assim reduzindo os efeitos adversos, mesmo os estudos não demonstrando efeitos significativamente negativos durante a pesquisa.

A abordagem prospectiva do uso da cannabis na prática clínica cotidiana, desprovida de preconceitos e apreensões por parte dos dentistas e médicos, visa estudar a pesquisa e a experiência de outros países, onde tanto a forma vegetal quanto o extrato puro já têm uso terapêutico. Embora hoje possa parecer improvável, num futuro próximo a cannabis poderá tornar-se amplamente acessível e notavelmente benéfica para os nossos pacientes.

Pesquisas futuras devem expandir essas descobertas e incluir ensaios maiores, randomizados e controlados por placebo, de modo a concretizar a eficácia e sugerir doses terapêuticas padronizadas. Estes resultados também sinalizam a necessidade de uma melhor educação clínica sobre o tema, particularmente na especialidade de tratamento da dor, pois se mostra uma opção terapêutica para tratamentos tradicionais insatisfatórios.

REFERÊNCIAS

- BESMA B.; PIÑEYRO, G. **A type II cannabis extract and a 1:1 blend of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol display distinct antinociceptive profiles and engage different endocannabinoid targets when administered into the subarachnoid space.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 2023.
- CAPANO, A.; WEAVER, R. D.; BURKMAN, E. **Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study.** *Postgraduate Medicine*, v. 132, n. 1, p. 56–61, 2019.
- CHAVES, C.; TREVISOL, C.; PELEGRINI, A. **Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.** *Pain Medicine*, v. 21, n. 10, p. 2212–2218, 2020.
- DONKA, T. V. *et al.* **An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia.** *Pain*, v. 160, n. 4, p. 860–869, 2018.
- ESKANDER, J. P. *et al.* **Cannabidiol (CBD) as a treatment of acute and chronic back pain: A case series and literature review.** *Journal of opioid management*, v. 16, n. 3, p. 215–218, 2020.
- FOWLER, C. J. **The endocannabinoid system – current implications for drug development.** *Journal of Internal Medicine*, 2021.
- GRACZYK, M. *et al.* **Cannabinoids—Perspectives for Individual Treatment in Selected Patients: Analysis of the Case Series.** *Biomedicines*, v. 10, n. 8, p. 1862–1862, 2022.
- GROSSMAN, S.; TAN, H.; GADIWALLA, Y. **Cannabis and orofacial pain: a systematic review.** *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 60, n. 5, p. e677–e690, 2022.
- GUSTAVSEN, S. *et al.* **Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 48, p. 102708–102708, 2021.
- SAINSBURY, B. *et al.* **Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis.** *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, v. 21, n. 6, p. 479–479, 2021.
- SCHUBERT, E. *et al.* **Medicinal cannabis for patients with chronic non-cancer pain: analysis of safety and concomitant medications.** *International Journal of Pharmacy Practice*, v. 31, n. 1, p. 70–79, 2022.
- URITS, I. *et al.* **Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 34, n. 3, p. 463–477, 2020.
- VECCHIO, D. *et al.* **Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis.** *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 142, n. 4, p. 333–338, 2020.

VICKERY, A.; FINCH, P. M. **Cannabis: are there any benefits?** Internal Medicine Journal, v. 50, n. 11, p. 1326–1332, 2020.

WATKINS, A. R. **Cannabinoid interactions with ion channels and receptors.** Channels, v. 13, n. 1, p. 162–167, 2019.

WENDELMUTH, C.; GASTMEIER, K. **Hochdosisdronabinoltherapie vs. Medizinalcannabisblüten.** Schmerz, v. 33, n. 5, p. 392–398, 2019.

WONG, H.; CAIRNS, B. E. **Cannabidiol, cannabinal and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain.** Archives of Oral Biology, v. 104, p. 33–39, 2019.

XU, D. H. *et al.* **The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities.** Current Pharmaceutical Biotechnology, v. 21, n. 5, p. 390–402, 2020.