



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Perspectivas globais do uso de cannabis medicinal no tratamento da dor crônica: uma velha substância com novas aplicações a cada dia

Gama-DF

2022

PEDRO GABRIEL PORTO

Perspectivais globais do uso de cannabis medicinal no tratamento da dor crônica: uma velha substância com novas aplicações a cada dia

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof. Lilian dos Anjos Carneiro

Gama-DF

2022

Pedro Gabriel Porto

Perspectivais globais do uso de cannabis medicinal no tratamento da dor crônica: uma velha substância com novas aplicações a cada dia

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 24 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Lilian dos Anjos Carneiro
Orientadora

Prof. MSc. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Marco Antônio Alves Cunha

Perspectivas globais do uso de cannabis medicinal no tratamento da dor crônica: uma velha substância com novas aplicações a cada dia

Pedro Gabriel Porto¹

Resumo:

Introdução: A epidemia de opioides e o difícil manejo das condições de dor crônica fez com que a busca pela cannabis medicinal crescesse nas últimas décadas. Dessa forma, para que se tenha uma visão ampliada do tema, foi compilado no presente estudo a relação da cannabis medicinal com dor crônica e o contexto dessa terapêutica no cenário brasileiro; **Metodologia:** Foi feita uma revisão integrativa da literatura no PubMed/MEDLINE e SciELO com os descritores “Medical Marijuana AND Treatment AND Chronic Pain” e “Maconha Medicinal”. Além disso, foram utilizados os filtros de busca: pesquisas primárias dos últimos 5 anos, disponíveis *on-line*, sem restrição do tipo de artigo, nos idiomas: português, inglês ou espanhol. Após filtrar os trabalhos desejados, foram acrescentados 12 materiais extras de valor para o estudo. A seleção dos materiais foi finalizada em 21/09/2022; **Apresentação e análise dos dados:** A maioria dos estudos analisados eram de caráter epidemiológico. As modalidades de dor crônica eram separadas entre oncológicas e não oncológicas, as opções terapêuticas tinham como vias de administração oral ou inalatórias, o perfil dos pacientes estudados, majoritariamente, era idoso com comorbidades. **Considerações finais:** É evidente que as características das substâncias derivada da maconha possuem propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Entretanto, devido a todo contexto que cerca a droga a comunidade científica atual não tem um consenso estabelecido sobre seu uso generalizado nas condições dor crônica. Portanto, tendo uma visão geral desses aspectos, será possível ter uma visão ampliada ao tema para que mais reflexões sejam realizadas.

Palavras-chave: Maconha Medicinal; Dor crônica; Tratamento.

Abstract:

Introduction: The opioid epidemic and the difficult management of chronic pain conditions has made the search for medical cannabis grow in recent decades. Thus, in order to have a broader view of the subject, the present study compiled the relationship between medical cannabis and chronic pain and the context of this therapy in the Brazilian scenario; **Methodology:** An integrative literature review was carried out in PubMed/MEDLINE and SciELO with the descriptors “Medical Marijuana AND Treatment AND Chronic Pain” and “Medical Marijuana”. In addition, search filters were used: primary research from the last 5 years, available online, without restriction of the type of article, in Portuguese, English or Spanish. After filtering the desired works, 12 extra valuable materials were added to the study. The selection of materials was completed on 09/21/2022; **Data presentation and analysis:** Most of the studies analyzed were of an epidemiological nature. The chronic pain modalities were separated into oncological and non-oncological, the therapeutic options had oral or inhalation routes of administration, the profile of the studied patients, mostly, was elderly with comorbidities. **Final considerations:** It is evident that the characteristics of substances derived from marijuana have analgesic and anti-inflammatory

¹Graduando do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: pedro.gabriel.porto@gmail.com.

properties. However, due to the context surrounding the drug, the current scientific community does not have an established consensus on its widespread use in chronic pain conditions. Therefore, having an overview of these aspects, it will be possible to have an expanded view of the topic so that more reflections can be carried out.

Keywords: Medical Marijuana; Chronic Pain; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a cannabis tem sido usada com muitos propósitos diferentes, incluindo o uso medicinal. A enciclopédia Shennong Ben Cao Jing, que remonta a 2900 aC na China, citava o uso das sementes dessa planta para fins terapêuticos. Aproximadamente em 1000 d.C. na Índia, as flores de cannabis eram usadas em virtude dos efeitos analgésicos, hipnóticos e antiespasmódicos. Em 1851 na Farmacopeia dos Estados Unidos da América (EUA), a cannabis foi incluída como tratamento para uma série de patologias, porém foi removida em meados da metade do século passado pelos seus efeitos psicotrópicos, fato que foi semelhante nas farmácias inglesas na época (PANTOJA-RUIZ et al., 2022).

Atualmente, o uso da maconha medicinal (MC) é condicionalmente aceito em muitos países incluindo EUA, Canadá, Espanha, Reino Unido e Alemanha o que demonstra aumento pelo interesse do uso da cannabis na prática clínica para o tratamento de dor crônica, sobretudo, como alternativa ao abuso de opioides (CAMPBELL et al., 2018; PIPER et al., 2017). Isso vale também para o Brasil, já que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) prevê na Resolução - RDC N° 335 de 24 DE janeiro de 2020 que produtos derivados da cannabis possam ser importados por pessoa física para uso medicinal (BRASIL,2020).

Quando se aborda o tema de dor crônica, há de ser pensar que a maioria dos indivíduos com essa condição são caracterizados como adultos mais velhos, com elevada morbidade e usuários de polifarmácia (NUNNARI et al., 2022). A partir desse cenário, percebe-se que essa condição chega a afetar 14% da população mundial (MERLIN et al., 2019).

Gerando preocupações crescentes sobre os riscos do uso de opioides, principalmente overdose, faz-se necessário encontrar novas alternativas para o tratamento da dor crônica (ISHIDA et al., 2019). Nesse sentido, uma das opções atuais seria a cannabis medicinal. Entretanto, existe pouca informação sobre as características e resultados relacionados ao uso de maconha medicinal, portanto, o objetivo desse estudo é analisar criticamente a temática suscitada no intuito de apresentar a comunidade científica pontos-chaves do tratamento da dor crônica a partir do uso da maconha medicinal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Até 1980, as pesquisas relacionadas aos efeitos da Cannabis envolveram poucas produções científicas as quais em sua maioria eram financiadas por instituições que objetivavam provar seus efeitos deletérios a partir do uso recreativo da maconha. Essa busca científica, acabou por caracterizar, nas duas décadas seguintes, a farmacologia, a bioquímica e os efeitos clínicos da Cannabis (GROSSO, 2020). Culminando na descoberta dos dois principais componentes ativos da Cannabis e a descoberta do complexo sistema endocanabinóide (SE) abrindo caminho ao uso medicinal dessas substâncias (MLOST, BRYK, STAROWICZ, 2018; Romero-Sandoval et al., 2018).

Na planta de cannabis há cerca de 60 canabinóides exógenos que possuem atividade nos receptores canabinóides endógenos (RC). Esses compostos podem ser classificados em três grupos os fitocanabinóides, os endocanabinóides e os sintéticos. Os principais fitocanabinóides são THC (tetrahydrocannabinol), CDB (canabidiol) e canabinol (PANTOJA-RUIZ et al., 2022). O SE consiste em RC acoplados à proteína Gi, inibitória, e seus ligantes endógenos, endocanabinóides, anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2AG) (MLOST, BRYK, STAROWICZ, 2018; PANTOJA-RUIZ et al., 2022). Este sistema atua independentemente da via opioide para controlar a sinalização da dor, ativação imunológica e inflamação (BLAKE et al., 2017).

Os endocanabinóides são compostos lipídicos metabolizados em múltiplas vias enzimáticas interligadas com mediadores inflamatórios, como ciclooxigenases ou lipoxigenases, porque possuem semelhança estrutural com prostaglandinas. A teoria proposta para o SE é que a partir da ativação da proteína Gi os RC inibem a atividade da adenilato ciclase diminuindo a concentração de Ca²⁺ intracelular modulando negativamente a dor e os mecanismos de amplificação da inflamação (MLOST, BRYK, STAROWICZ, 2018; PANTOJA-RUIZ et al., 2022).

Os RC estão localizados em várias estruturas importantes para a dor, como a substância cinzenta periaquedutal, núcleo espinal do trigêmeo, amígdala e gânglios da base (PIPER et al., 2017). Os receptores canabinóides podem ser classificados em 2 subgrupos: do tipo 1 (RC1) com predominância em tecidos do sistema nervoso central e do tipo 2 (RC2) que é classicamente periférico. Ambos têm sido estudados como receptores antinociceptivos, relacionando o sistema endocanabinóide e a modulação da dor tornando-se alvos interessantes para terapêutica de combate a dor (PANTOJA-RUIZ et al., 2022).

Em mamíferos, a dor é modulada através de tratos das vias ascendentes e descendentes da medula espinal. O sistema ascendente influi principalmente nas características discriminatórias e emocionais da dor e o controle descendente funciona, basicamente, como um facilitador ou inibidor do estímulo nociceptivo, o SE é expresso nessas duas vias (PANTOJA-RUIZ et al., 2022).

O THC ativa RC1 e RC2 sendo psicotrópico e gerando sintomas como hipolocomoção, analgesia, catalepsia e hipotermia (GROSSO, 2020). O CBD tem pouca afinidade por esses receptores fato que levam os pesquisadores a crer que sua ação ocorre independentemente dos RC. Ele antagoniza diretamente o receptor RC1 e pode tanto ser agonista parcial quanto a modular negativamente RC2. (MLOST, BRYK, STAROWICZ, 2018; Romero-Sandoval et al., 2018).

Estudos também revelaram que o CBD se liga a outros receptores acoplados a Gi, ou seja, receptores opioides e de dopamina do tipo 5HT1a conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática dos receptores que interagem com o Canabidiol

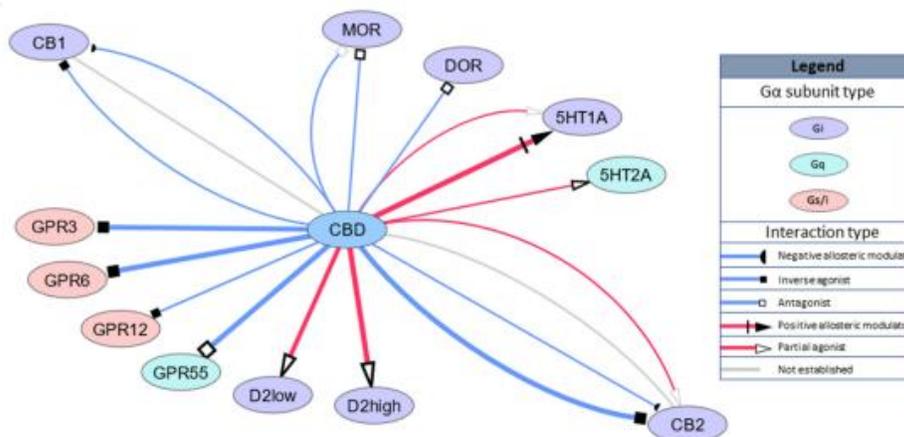


Figure 1. Schematic representation of cannabidiol (CBD) GPCR targets. Width of the edges (lines) represent relative affinity or EC/IC50 for the target (range 11–1000 nM).

*CB1 = RC1; CB2: RC2.

Fonte: Adaptado de MLOST, BRYK, STAROWICZ, 2018.

Assim, há base científica em desenvolvimento que liga o sistema neurotransmissor canabinóide à nocicepção (PIPER et al., 2017). Nesse contexto, o uso da maconha medicinal é uma terapêutica exógena que se liga aos RC que por estarem intimamente ligados as vias de modulação da dor desencadeiam bloqueio nociceptivo tanto a nível central quanto periférico.

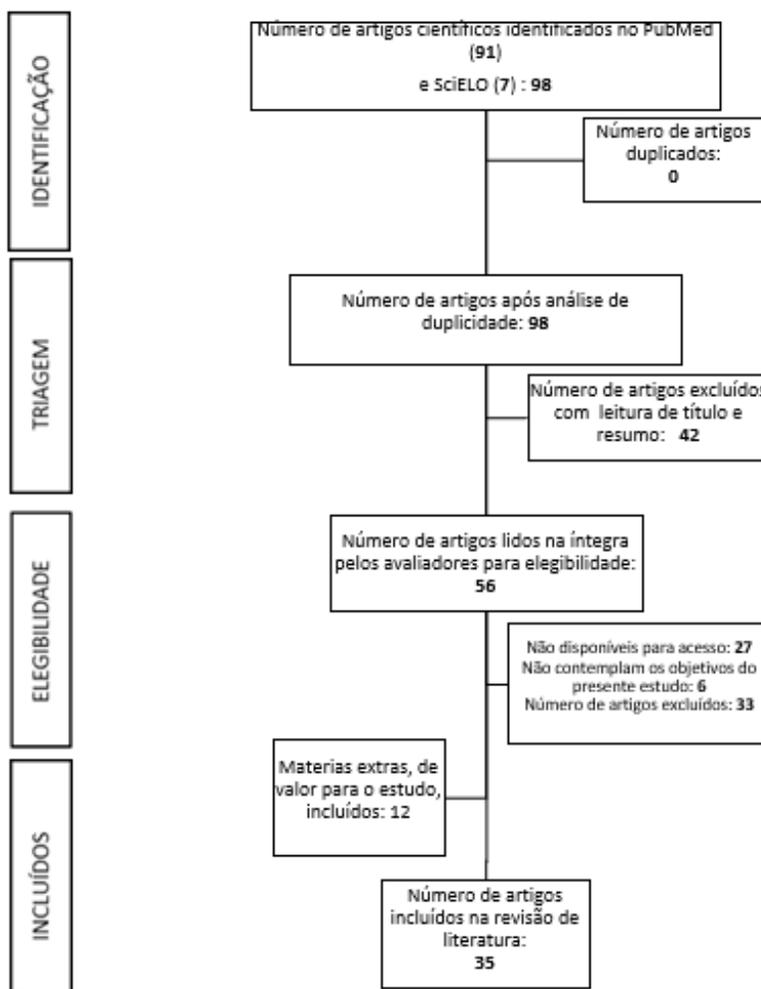
3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada com o objetivo principal de reunir os principais trabalhos referentes ao uso de maconha medicinal no contexto da dor crônica. As etapas do método, conforme definido por Mendes; Silveira e Galvão (2008, p. 761), foram: a elaboração da questão norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta e categorização dos dados; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado nas pesquisas. Para a confecção do trabalho foi realizada uma sistematização nos motores de busca acadêmicos PubMed (US National Library of Medicine) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se os descritores: “Medical Marijuana” AND “Treatment” AND “Chronic Pain” na primeira base de dados e “Maconha medicinal” na segunda, retirados da plataforma “Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: pesquisas primárias dos últimos 5 anos, disponíveis *on-line*, sem restrição do tipo de artigo, nos idiomas: português, inglês ou espanhol e que tinham como foco a relação entre canabidióides e dor crônica. A seleção do material bibliográfico foi finalizada em 05/06/2022.

A etapa de identificação de estudos resultou em 98 artigos (91 na PubMed e 7 na SciELO). Nenhum desses estava duplicados. Após a fase de triagem, 42 artigos foram excluídos com a leitura de título e resumo por não estarem relacionados diretamente a temática abordada. Na fase de elegibilidade, foram excluídos materiais que não estavam disponíveis para acesso (27) e materiais que não contemplam os objetivos do presente estudo (6). Ao final desse processo, foram incluídos 12 materiais, correspondente a literatura cinzenta, totalizando em 35 artigos para a confecção da pesquisa. O projeto não foi submetido à um Comitê de Ética em razão da disponibilidade dos dados para acesso a todos.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Figura 2 - Fluxograma de revisão



Fonte: Dos autores, 2022.

Quadro 1 – Estudos publicados na Pubmed/SciELO incluídos e suas principais conclusões

Nº	Autoria/Ano	Periódico/Metodologia	Conclusões
I.	SOUSA et al., 2018	Psicologia: Teoria e Pesquisa Revisão Bibliográfica	O caráter ilícito da maconha adquire novos significados, no contexto social, a partir do uso terapêutico e recreativo.
II.	POLI, P. et al., 2018	<i>La Clinica Terapeutica</i> Ensaio clínico prospectivo não randomizado	Cannabis, como adjuvante ao tratamento analgésico tradicional, reduz a intensidade da dor, melhora a funcionalidade diária e permite uma redução nos sintomas de ansiedade e depressão.
III.	BLAKE, A. et al., 2017	<i>Annals of Palliative Medicine</i> Revisão Bibliográfica	Evidencia papel potencial para a cannabis medicinal no controle da dor do câncer, porém relata que os estudos disponíveis são ainda limitados.

IV.	BARON, E. P. et al., 2018	<i>The Journal of Headache and Pain</i> Estudo de Coorte	A dor crônica foi o motivo mais comum para o uso de cannabis medicinal como alternativo ao uso de opióides. A maioria dos pacientes que tratam dor de cabeça com cannabis medicinal foi positiva para enxaqueca (88%) de acordo com o questionário ID Migraine™. As cepas híbridas de cannabis foram preferidas na maioria dos grupos de dor.
V.	SHAH, A. et al., 2019	<i>Journal of General Internal Medicine</i> Revisão Epidemiológica	Uso da cannabis medicinal pode diminuir modestamente o uso crônico e de alto risco de opioides em um cenário em que as opções de controle da dor são limitadas e o uso inadequado de opioides vem aumentando rapidamente.
VI.	CAMPBELL, G. et al., 2019	<i>The Lancet Public health</i> Estudo de Coorte	Não foi encontrada evidências de uma relação temporal entre o uso de cannabis e a gravidade da dor ou interferência da dor e nenhuma evidência de que o uso de cannabis reduziu o uso de opióides prescritos ou aumentou as taxas de descontinuação de opióides.
VII.	VIGIL, J. M. et al., 2017	<i>PLoS One</i> Estudo de Coorte	Demonstra evidência estatisticamente significativa, a partir de análise de programa mexicano, relacionada a cessação e redução da prescrição de opioides e a melhoria da qualidade de vida.
VIII.	PIPER, B. J. et al., 2017	<i>Pain</i> Estudo Epidemiológico	Nessa pesquisa inglesa houve melhora significativa no tratamento da dor crônica, melhora do sono e redução de uso de opióides com o uso da cannabis medicinal. O principal ponto negativo dessa terapêutica foi o elevado custo.
IX.	ORHURHU, V. et al., 2020	<i>Advances in Therapy</i> Revisão Epidemiológica	O uso de cannabis aumentou substancialmente de 2011 a 2015 em pacientes com dor crônica, enquanto as taxas de uso de cannabis em usuários de opioides caíram simultaneamente.
X.	BOEHNKE, K. F. et al., 2020	<i>The jornal of pain</i> Estudo de Coorte	Mostra associações robustas entre o aumento da frequência de uso diário de cannabis e pior dor clínica e sintomas associados entre pacientes que usam cannabis medicinal com dor crônica.
XI.	WALL, M. M. et al., 2019	<i>Drug and alcohol dependence</i> Revisão Epidemiológica	A prevalência de transtorno por uso de substâncias entre pacientes que usam cannabis medicinal foi menor do que em usuários de outras modalidades da substância.
XII.	FROHE, T. et al., 2020	<i>Journal of consulting and clinical psychology</i> Revisão Epidemiológica	O uso apenas de opioide sem prescrição previram piores resultados incluindo interferência na dor e pior saúde geral,

			quando associado ao uso da maconha sem indicação está relacionado a tendência suicida e transtornos psiquiátricos.
XIII.	NUGENT, S. M. et al., 2018	<i>General hospital psychiatry</i> Revisão dos dados de Estudo de Coorte em andamento	Os usuários de cannabis medicinal apresentaram maiores escores de risco para uso indevido de opióides prescritos (mediana = 17,0 vs. 11,5, $p < 0,001$), taxas de uso de álcool de risco (25% vs. 16%, $p < 0,05$) e taxas de uso de nicotina (42 % vs. 26%, $p = 0,01$).
XIV.	ISHIDA, J. H. et al., 2019	<i>PLoS One</i> Estudo Epidemiológico	Relata substituição da maconha por opioides as razões foram: o melhor controle da dor autorrelatada e menos efeitos colaterais e sintomas de abstinência.
XV.	REYNOLDS, I. R. et al., 2018	<i>Journal American Geriatrics Society</i> Estudo Epidemiológico	Pesquisa com idosos ambulatoriais do Colorado demonstrou que o uso de maconha nessa população era comum, 16% nos últimos 3 anos, principalmente mulheres brancas entre 70 a 79 anos.
XVI.	PANTOJA-RUIZ, C. et al., 2022	<i>Brazilian Journal of Anesthesiology</i> Revisão de Escopo	Relata que a avaliação científica das evidências sobre a eficácia e segurança da cannabis medicinal ganhou relevância, embora ainda seja insuficiente para recomendá-la na prática clínica.
XVII.	HAUG, N. A. et al., 2017	<i>Addictive behaviors</i> Estudo Epidemiológico	Sugere risco relacionado à idade para o uso problemático de cannabis entre os usuários de cannabis medicinal, de modo que os usuários mais jovens devem ser monitorados.
XVIII.	BROWN, J. D. et al., 2020	<i>Journal of clinical medicine</i> Estudo de Coorte	Estudo envolvendo 4.447 idosos na Flórida com raça branca (87,5%), na qual cannabis com baixo teor de THC foi a escolha de tratamento, teve menções de redução ou interrupção de opioides, melhora do sono e redução de medicamentos para ansiedade. A descontinuidade do tratamento foi relatada principalmente pelo custo do regime.
XIX.	LUCAS, P.; BARON, E.P.; JIKOMES, N., 2019	<i>Harm reduction jornal</i> Estudo Epidemiológico	Em uma amostra de $n = 2032$, a cannabis pode resultar em uma redução no uso e danos subsequentes associados a opióides ($n = 610$), álcool ($n = 159$ relatou cessação do uso completa), tabaco ($n = 206$ parou 100%) e outras substâncias.
XX.	MERLIN, J. S. et al., 2019	<i>Journal of Pain and Symptom Management</i> Estudo Epidemiológico	Dos 157 prestadores de cuidados paliativos, a maioria se sente confortável em utilizar terapia de opioide de longo prazo em sobreviventes de câncer, embora haja inexperiência em lidar com os desafios da dependência de opioides.
XXI.	ERRIDGE, S. et al., 2021	<i>Neuropsychopharmacology reports</i>	Análise de 129 prontuários ingleses, a indicação mais comum para a uso da CM foi dor crônica ($n=48$), dose diária inicial

		Estudo Epidemiológico	foi de 20 mg, houve melhora relatada no controle da dor, ansiedade e depressão e 31 efeitos adversos.
XXII.	KIM, A. et al., 2019	<i>Journal of palliative medicine</i> Estudo Epidemiológico	A dor intensa, náusea e caquexia foram associadas ao uso de CM em oncológicos com menor dose diária e formulação com mais THC: CBD e na dor não oncológica foi dor crônica ou neuropatia, fórmula mais CBD:THC com dose diária média de 13,28 mg.
XXIII.	NUNNARI, P. et al	<i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i> Estudo de Coorte	Houve significativo aumento no número de não usuários de opioides após pelo menos 6 meses de terapia com óleo à base de cannabis em idosos, além da redução de prescrição de antidepressivos.

Fonte: Dos autores, 2022.

A partir dos artigos incluídos, foram respondidos os objetivos do presente trabalho:

4.1 Descrever o início e avanço do uso de substâncias derivadas da maconha no contexto da dor crônica;

A cannabis tem um uso histórico pautado, principalmente ignorando os processos formais de aprovação usuais. Este é um momento crítico, pois a avaliação científica das evidências sobre a eficácia e segurança de seu uso ganhou relevância (PANTOJA-RUIZ et al., 2022). Em virtude do crescente volume de estudos que buscam uma alternativa para tratar síndromes dolorosas, percebe-se que até 20% da população adulta europeia sofre de dor moderada a severa e 38% dos que sofrem da dor crônica referem mal manejo dos sintomas com comprometimento das atividades diárias (POLI et al., 2018). Síndromes de dor que respondem a terapias canabinérgicas incluem dor neuropática, alguns tipos de dores oncológicas, espasticidade, dor aguda e algumas condições de dor crônica (POLI et al., 2018). Para pacientes não oncológicos, dor crônica ou neuropatia foi a condição qualificadora mais comum, com dor intensa ou crônica e espasmos musculares sendo os sintomas associados ou complicadores mais comuns (KIM et al., 2021). Em 2014, a *Canadian Pain Society* revisou sua declaração de consenso para recomendar a CM no tratamento da dor neuropática, como terceira linha, com um número combinado necessário para tratar (NNT) de 3,4 (BARON et al., 2018).

A dor crônica é complexa de tratar e representa um problema generalizado e prevalente em todos os sistemas de saúde do mundo. Opioides podem ser problemáticos para o manejo da dor crônica severa, pois gera constipação grave e dosagem imprudente gera dependência ou até overdose (SOUSA et al., 2018). A associação entre a implementação da lei de cannabis medicinal e a diminuição da mortalidade anual por overdose de opioides se fortaleceu ao longo do tempo para uma diminuição de 33,7% ao ano (SOUSA et al., 2018). Dessa forma, a CM pode ser uma via alternativa na epidemia do uso dos opioides podendo ser utilizadas em regime de desmame e resgate, porém carece de estudos mais consistentes descrevendo os efeitos da maconha medicina a longo prazo (CUNNINGHAM et al., 2020; BARON et al., 2018).

A CM como adjuvante do tratamento analgésico tradicional, reduz a intensidade da dor, melhora a funcionalidade diária e permite a redução dos sintomas de ansiedade e depressão. Ela deve ser prescrita de forma responsável, levando em consideração o histórico abrangente, obtendo o consentimento informado após discutir os riscos e benefícios e realizando acompanhamento longitudinal do paciente (POLI et al., 2018). Os receptores R1 são 10 vezes mais concentrados que receptores opioides no cérebro e colocalizam com os receptores opioides em muitas regiões envolvidas as vias da dor, favorecendo efeito sinérgico na analgesia. Se por um lado há evidência que agonistas dos RC aumentam a liberação de opioides endógenos, por outro o corpo se adapta a uma exposição crônica do THC aumentando a expressão gênica do precursor de opioides endógenos nas vias de modulação da dor de modo a amplificar os mecanismos de percepção da dor (BARON et al., 2018).

Os efeitos colaterais da maconha mais relatados pelos pacientes são sonolência e confusão mental, embora sejam leves e transitórios na maioria dos casos e podem ser melhorados com ajuste da dose do tratamento (POLI et al., 2018; SOUSA et al., 2018). Há uma falta de diretrizes de dosagem para o uso de terapias à base de canabinóides na prática clínica. Algumas características das posologias testadas, formas de administração e perfil dos pacientes incluem: administração oral, sublingual via spray, preferida em pacientes oncológicos e vaporização ou fumo mais utilizado nos não oncológicos, isso ocorre em virtude tanto do uso oral ter um efeito mais longo comparado com a forma inalada, quanto pelo perfil dos oncológicos serem pessoas mais idosas e com elevada morbidade que não conseguem utilizar o aparelho de vaporização com facilidade (KIM et al., 2021; ERRIDGE et al., 2021). Outra característica relevante é que na dor oncológica há uso de formulações com maior proporção THC:CBD por se tratar de um tipo de dor com

características nociceptivas. Enquanto a dose de THC e a razão THC:CBD aumentaram em média ao longo do tempo para todos os pacientes, os pacientes oncológicos mantiveram um lento aumento dessa razão em virtude da condição clínica mais complicada e o potencial risco de efeito adverso maior do THC. A CM com alto teor de CBD e baixo de THC está relacionada a dor neuropática e indivíduos não oncológicos (KIM et al., 2021). Vale lembrar que efeitos da cannabis são devido ao THC sozinho, ou devido à sinergia entre composições indefinidas de outros canabinóides e terpenos – cannabis funciona por sinergismo dos compostos, uma das dificuldades de se estudar essa terapêutica e não conseguir delimitar com certeza a interrelação desses compostos (BARON et al., 2018).

Quanto a motivação do uso, segundo HAUG et al, indivíduos jovens eram propensos a experimentar a cannabis recreativa, uso regular médio de seis anos chegando até ao uso nocivo, por dificuldade em lidar com solidão e tédio condicionadas pela tecnologia interativa. Nesse mesmo estudo, adultos de meia-idade relataram usar cannabis medicinal para insônia, enquanto os adultos mais velhos eram mais propensos a usar cannabis medicinal para problemas médicos crônicos, como câncer, glaucoma e HIV/AIDS. Maior frequência diária de uso de cannabis, com uso de > 3 gramas de cannabis foi associada a maior gravidade da dor. Fumar, vaporizar e altos níveis de THC foram associados ao uso pesado. Tinturas, tópicos, comestíveis e CBD foram associados ao uso diário leve (BOEHNKE et al., 2020). No entanto, como a maioria dos usuários de maconha medicinal também faz uso recreativo da substância, a triagem de transtornos psiquiátricos e os esforços para prevenir o transtorno por uso de maconha devem ser implementados ao autorizar o uso de maconha medicinal (WALL et al., 2019).

4.2 Analisar os efeitos e as implicações dessa nova terapêutica;

Há um crescente interesse da comunidade global em usar cannabis para a dor. A previsão é que, nas próximas 2 décadas, a dor crônica aumente em torno de 13% na população americana (ORHURHU et al., 2020). Da mesma forma, o uso de opioides continua a crescer, o que se relaciona com o aumento das taxas de resultados negativos para a saúde e mortalidade, sendo a principal causa de morte acidental no Canadá (FROHE et al., 2019; LUCAS, BARON, JIKOMES, 2019).

Segundo PIPER et al. (2017) ao analisar os efeitos da MC na Nova Inglaterra em pacientes com dor crônica de diversas etiologias, os aspectos positivos desse regime terapêutico foi a melhora da qualidade de vida a partir do alívio da dor, a melhora do sono e diminuição de prescrição de outras classes farmacológicas. Ainda a luz do estudo supracitado, o principal tema relatado dessa terapêutica como negativa foi o elevado custo, em média dois mil dólares por ano em gastos com tratamento, além das consequências olfativas e respiratórias do tabagismo. Cabe sublinhar que a MC tem um potencial de overdose bem modesto e que os critérios diagnósticos para o Transtorno por Uso de Cannabis incluem ingestão de quantidades maiores por um período mais longo do que o pretendido e tolerância (PIPER et al., 2017).

As razões mais comuns para a interrupção do uso de cannabis incluíram efeitos colaterais, falta de eficácia, dificuldades de acesso e preocupações legais (CAMPBELL et al., 2019; PIPER et al., 2017). Há ainda o aspecto do estigma social relacionado a droga, mesmo nos casos em que ela está indicada.

Mais de 80% dos inscritos no Programa Nacional de Maconha do Novo México reduziram suas dosagens diárias de prescrição de opioides e mais de 40% deixaram de usar opioides em 1,5 anos após a inscrição. Os pacientes deste programa ainda relataram consistentemente redução da dor e uma percepção de melhoria de qualidade de vida, níveis de atividade e concentração e interação social (VIGIL et al., 2017).

A legalização da CM embora possa aumentar a probabilidade do uso ilícito, pode ser uma ferramenta de política pública em saúde para diminuir modestamente o uso de opioides na forma crônica e de alto risco (SHAH et al., 2019). Tais evidências são conflitantes, na coorte de CAMPBELL et al. (2019), não houve nenhuma evidência de que o uso de cannabis reduziu o uso de opioides prescritos ou aumentou as taxas de descontinuação de opioides. Fato relevante é que a maioria da literatura analisada neste estudo tinha duas situações que podiam prejudicar a força da evidência dos resultados: a primeira é que a pesquisa muitas vezes se baseava no autorrelato do uso da cannabis ou opioides e a outra se baseava em estabelecer medidas baseadas na frequência do uso da droga ao invés de buscar a quantidade e o tipo de cannabis.

O Centro Internacional para Ciência em Políticas de Drogas avaliou e descobriu que o uso de cannabis na vida carregava um baixo risco de dependência (9%), enquanto o risco de dependência de álcool ao longo da vida foi avaliado em 22,7%, e o risco de dependência de heroína ao longo da vida é estimado entre 23,1 e 35,5% (LUCAS, BARON, JIKOMES, 2019). Mesmo não sendo

consenso na literatura, os pacientes percebem que o uso de maconha reduziu seu uso de opioides, é capaz que a comercialização da maconha e a cobertura favorável da mídia em torno dos efeitos da maconha na saúde estejam promovendo tal percepção (ISHIDA et al., 2019).

A prestação de cuidados de saúde eficaz depende de uma comunicação eficaz entre doentes e profissional de saúde, especialmente na orientação dos pacientes com contraindicações relativas ao uso de CM: pacientes com doenças pulmonares como asma, mulheres grávidas, histórico de esquizofrenia na família (PIPER et al., 2017).

4.3 Avaliar a aplicabilidade do uso de canabidióides em relação ao manejo da dor crônica no contexto de saúde pública brasileira.

Globalmente em 2014, a maconha é a droga mais utilizada entre usuários de substâncias ilícitas cerca de 183 milhões de pessoas consumidoras. No Brasil, estima-se que 8,8 % da população geral e até 5,7% dos estudantes até o ensino médio tenham pelo menos experimentado a substância (SOUSA, SANTOS, ALÉSSIO, 2018). Com o contexto relacionado a dor crônica e as implicações terapêuticas comentadas acerca da CM, para que se pense em avaliar a viabilidade da temática no Brasil, convém entender a esfera social e moral que essa droga traz consigo.

A maconha é um objeto social polêmico e polissêmico no contexto brasileiro. A droga passou a ser vinculada à delinquência e à doença mental associando, historicamente, ao usuário o rótulo de sujeito desqualificado. A cannabis recreativa foi “proibida” no Brasil na década de 1930 em decorrência de compromissos internacionais e socialmente era relacionada ao flagelo social, ameaça a ordem e raça brasileira. Nesta época, os movimentos de repressão eram racistas e apelavam à origem africana da droga (SOUSA, SANTOS, ALÉSSIO, 2018). Entretanto, o emprego para fins médicos, científicos e industriais permaneceu amparado pelo direito nacional e internacional (SOARES, 2020). Vinte anos após, a Organização Mundial da Saúde declarou que não havia justificativa para a cannabis medicinal.

A partir dos anos 60, o uso de cannabis ganha significados novos, sendo associado a estilo de vida alternativo, movimentos de liberdade amorosa, sexual e material, situação que regrediu com o regime militar no Brasil especialmente por ser tratar de jovens de classe média que representavam ameaça a "cultura" da época (SOUSA, SANTOS, ALÉSSIO, 2018). Em virtude disso, grande parte dos regimes proibitivos dificultavam a pesquisa e o conhecimento terapêutico

comprovado dessa substância, gerando ignorância científica. Porém, graças ao ativismo de famílias com crianças que sofrem de epilepsia refratária que conseguiram o uso da CM por determinação judicial a Anvisa passou a deliberar sobre o assunto (SOARES, 2020). Em 2019, a Anvisa tramitou duas propostas de regulação: a primeira, sobre o plantio de cannabis para fins medicinais e científicos, que acabou sendo rejeitada e arquivada; e a segunda, sobre a flexibilização das regras para registro de medicamentos à base de cannabis, aprovada (SOARES, 2020).

A resposta a essa lacuna científica consistiu em autorizar a comercialização de produtos à base de cannabis, provisoriamente, antes de ser comprovada a eficácia e segurança. Buscando uma solução de curto prazo para dirimir as incertezas deste novo regime terapêutico tomando por base existência de evidência não científica constituída de relatos de melhora clínica de milhares de pacientes (SOARES, 2020).

Até a confecção do presente estudo, a lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), compêndio de fármacos ou princípios farmacologicamente ativos aprovados pela ANVISA, é composta por 6 substâncias derivadas da maconha como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 – Substâncias derivadas da Maconha aprovadas na Farmacopeia Brasileira

Nº na DCB	Nome do princípio ativo	Legislação Vigente
1639	Canabinol (CBN)	Consolidada pela Resolução - RDC nº 469, de 23 de fevereiro de 2021
8234	Tetraidrocanabidiol (THC)	
10668	Levonorcoxideltatetraidrocanabinol	
10676	Raceidroxideltatetraidrocanabinol	
10677	Racenorcoxideltatetraidrocanabinol	
10820	Canabidiol (CBD)	

Fonte: Elaborado pelos autores com base na lista atualizada da DCB (BRASIL, 2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cannabis medicinal é uma substância historicamente antiga, mas que tem despertado o interesse da comunidade científica com vistas a melhor abordagem de condições complexas, como

a dor crônica, que atualmente possuem tratamentos convencionais muitas vezes ineficazes e com efeitos adversos danosos. Neste estudo, pode-se observar que diversas nações estão em processo de flexibilização e regulação da CM como agente de terceira linha ou adjuvante e no manejo de diversas síndromes de dor crônica. Entretanto, cabe ressaltar que a evidência científica encontrada para dar suporte a essa opção terapêutica carece de estudos de mais qualidade à luz da Medicina Baseada em Evidências.

Nesta revisão, ficou claro que a literatura expõe dados ainda conflitantes sobre o efeito dos compostos da maconha na modulação antinociceptiva. Ademais, ainda não há nenhum estudo de forte evidência que demonstre os seus efeitos a longo prazo e ainda não está disponível nenhuma diretriz clínica concisa constando a via de administração adequada, proporção mais apropriada entre os compostos da maconha para produzir o máximo do alívio e o mínimo de efeitos adversos. Um dos principais temores por parte das agências de saúde em relação a temática abordada é em relação à lacuna do conhecimento que impossibilita avaliar a eficácia e a segurança e gera uma temor sobre o possível aumento do uso da substância de forma recreativa sem a devida orientação.

Ao mesmo tempo que a comunidade científica internacional vem consolidando diversos estudos com aplicação dessa substância no contexto da dor crônica, no Brasil ainda há um estigma muito grande em relação ao uso da CM e sua regulamentação, ainda não está bem definida, sendo embasada preponderantemente por resultados empíricos de famílias com doentes que não apresentavam dor crônica como condição central. Portanto, responder se a CM poderia ser uma alternativa eficaz no manejo da dor crônica e no contexto de saúde pública brasileira ainda é uma incógnita.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

BARON, Eric P. et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. **The journal of headache and pain**, v. 19, n. 1, p. 1-28, 2018.

BLAKE, Alexia et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. **Ann Palliat Med**, v. 6, n. Suppl 2, p. S215-S222, 2017.

BOEHNKE, Kevin F. et al. High-frequency medical cannabis use is associated with worse pain among individuals with chronic pain. **The journal of pain**, v. 21, n. 5-6, p. 570-581, **2020**.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 157, n. 18, p. 54, 27 jan. **2020**.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 469, de 23 de fevereiro de 2021. Aprova a Lista das Denominações Comuns Brasileiras- DCB da Farmacopeia Brasileira. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 36, p. 84, 24 fev. **2021**.

BROWN, Joshua D. et al. Characteristics of older adults who were early adopters of medical cannabis in the Florida medical marijuana use registry. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 4, p. 1166, **2020**.

CAMPBELL, Gabrielle et al. Cannabis use, pain and prescription opioid use in people living with chronic non-cancer pain: Findings from a four-year prospective cohort. **The Lancet. Public health**, v. 3, n. 7, p. e341, **2018**.

CUNNINGHAM, Chinazo O. et al. Medical Marijuana and Opioids (MEMO) Study: protocol of a longitudinal cohort study to examine if medical cannabis reduces opioid use among adults with chronic pain. **BMJ open**, v. 10, n. 12, p. e043400, **2020**.

ERRIDGE, Simon et al. An initial analysis of the UK Medical Cannabis Registry: Outcomes analysis of first 129 patients. **Neuropsychopharmacology reports**, v. 41, n. 3, p. 362-370, **2021**.

FROHE, Tessa et al. Perceived health, medical, and psychiatric conditions in individual and dual-use of marijuana and nonprescription opioids. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 87, n. 10, p. 859, **2019**.

GROSSO, Adriana Ferreira. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 1, p. 94, **2020**.

HAUG, Nancy A. et al. Cannabis use patterns and motives: a comparison of younger, middle-aged, and older medical cannabis dispensary patients. **Addictive behaviors**, v. 72, p. 14-20, **2017**.

ISHIDA, Julie H. et al. Substitution of marijuana for opioids in a national survey of US adults. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0222577, **2019**.

KIM, Arum et al. Patterns of medical cannabis use among cancer patients from a medical cannabis dispensary in New York state. **Journal of palliative medicine**, v. 22, n. 10, p. 1196-1201, **2019**.

LUCAS, Philippe; BARON, Eric P.; JIKOMES, Nick. Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients. **Harm reduction journal**, v. 16, n. 1, p. 1-11, **2019**.

MCDONAGH, Marian S. et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review. **Annals of Internal Medicine**, **2022**.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, **2008**.

MERLIN, Jessica S. et al. Managing chronic pain in cancer survivors prescribed long-term opioid therapy: a national survey of ambulatory palliative care providers. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 57, n. 1, p. 20-27, **2019**.

MLOST, Jakub; BRYK, Marta; STAROWICZ, Katarzyna. Cannabidiol for pain treatment: focus on pharmacology and mechanism of action. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 22, p. 8870, **2020**.

NUGENT, Shannon M. et al. Patterns and correlates of medical cannabis use for pain among patients prescribed long-term opioid therapy. **General hospital psychiatry**, v. 50, p. 104-110, **2018**.

NUNNARI, P. et al. Long-term Cannabis-based oil therapy and pain medications prescribing patterns: an Italian observational study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 26, n. 4, p. 1224-1234, **2022**.

ORHURHU, Vwaire et al. Cannabis use in hospitalized patients with chronic pain. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 8, p. 3571-3583, **2020**.

PANTOJA-RUIZ, Camila et al. Cannabis and pain: a scoping review. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 72, p. 142-151, **2022**.

PIPER, Brian J. et al. Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. **Pain**, v. 158, n. 7, p. 1373, **2017**.

POLI, P. et al. Medical cannabis in patients with chronic pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. A prospective non randomized single arm clinical trial. **La Clinica Terapeutica**, v. 169, n. 3, p. e102-e107, **2018**.

REYNOLDS, Ian R. et al. Characteristics and patterns of marijuana use in community-dwelling older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 66, n. 11, p. 2167-2171, **2018**.

ROMERO-SANDOVAL, E. Alfonso et al. Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 6, p. 651-662, **2018**.

ROMERO-SANDOVAL, E. Alfonso; KOLANO, Ashley L.; ALVARADO-VÁZQUEZ, P. Abigail. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. **Current rheumatology reports**, v. 19, n. 11, p. 1-10, **2017**.

SHAH, Anuj et al. Impact of medical marijuana legalization on opioid use, chronic opioid use, and high-risk opioid use. **Journal of general internal medicine**, v. 34, n. 8, p. 1419-1426, **2019**.

SOARES, Milena Karla. Ignorância e políticas públicas: a regulação de cannabis medicinal no Brasil. **2020**.

SOUSA, Yuri Sá Oliveira; SANTOS, Maria de Fátima de Souza; ALÉSSIO, Renata Lira dos Santos. Maconha e representações sociais em matérias de jornal. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 34, 2018.

TORONTO, Coleen E.; REMINGTON, Ruth (Orgs.), A step-by-step guide to conducting an integrative review, Cham: Springer, 2020.

VIGIL, Jacob M. et al. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: a preliminary cohort study. **PloS one**, v. 12, n. 11, p. e0187795, 2017.

WALL, Melanie M. et al. Use of marijuana exclusively for medical purposes. **Drug and alcohol dependence**, v. 195, p. 13-15, 2019.

WOLF, John et al. The role of the cannabinoid system in pain control: basic and clinical implications. **Current Pain and Headache Reports**, v. 24, n. 7, p. 1-11, 2020.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer os profissionais que me inspiraram a ingressar na medicina, as pessoas que me amam e foram meu suporte incondicional e a Uniceplac, centro de ensino de excelência o qual eu posso me orgulhar de ser acadêmico. Finalizando, com os meus sinceros agradecimentos, a Profa. Dra. Prof. Lilian dos Anjos Carneiro por ter me ensinado a matéria da Dor durante a graduação e toda orientação nesse trabalho. Agradeço também ao Prof. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha que ministrou brilhantemente a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e que, pacientemente, sempre compartilhou o seu saber para que eu pudesse aprender e evoluir.