

Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa

Analgesic potential of cannabidiol in the treatment of chronic pain: an integrative review

Potencial analgésico del cannabidiol en el tratamiento del dolor crónico: una revisión integrativa

Laiane dos Santos Ribeiro Machado¹, Nayara Martins Liger Assis¹, Juliana Lima Gomes Rodrigues².

RESUMO

Objetivo: Evidenciar o potencial efeito analgésico do Canabidiol (CBD) no manejo da Dor Crônica (DC). **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, elaborada a partir de trabalhos científicos acerca da ação antinociceptiva do CBD (puro ou *cannabis* medicinal) e sua aplicação como uma terapia adjuvante alternativa para o tratamento da dor crônica. Foram considerados artigos originais publicados em português, espanhol e inglês, de 2012 a 2022, obtidos nas plataformas Google Acadêmico, SCIELO, PUBMED e LILACS. **Resultados:** Nos estudos observacionais, que partem da avaliação observacional dos resultados de saúde referentes à aplicabilidade terapêutica do canabidiol (puro ou *Cannabis* medicinal) nos pacientes, predominaram resultados significativos quanto à melhoria dos sintomas das diferentes idiopatias abordadas (incluindo dor crônica). Em ensaio clínico randomizado, os pacientes que fizeram o uso do canabinoide apresentaram melhoria considerável quanto aos sintomas da neuropatia periférica. Nos ensaios pré-clínicos observou-se a ação analgésica com o uso do canabidiol nos diferentes estímulos da dor. **Considerações finais:** A partir dos estudos avaliados, pode-se observar que existe ação analgésica do canabidiol em pacientes com dor crônica, principalmente em neuropatias periféricas.

Palavras-chave: Dor crônica, Canabidiol, Ensaio clínico.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the potential analgesic effect of Cannabidiol (CBD) in the management of chronic pain (CD). **Methods:** This is an integrative literature review, based on scientific works on the antinociceptive action of CBD (pure or medicinal cannabis) and its application as an alternative adjuvant therapy for the treatment of chronic pain. Original articles published in Portuguese, Spanish and English, from 2012 to 2022, obtained from Google Scholar, SCIELO, PUBMED and LILACS were considered. **Results:** In observational studies, which start from the observational evaluation of health outcomes regarding the therapeutic applicability of cannabidiol (pure or medicinal cannabis) in patients, significant results regarding the improvement of symptoms of the different idiopathies addressed (including chronic pain) predominated. In a randomized clinical trial, patients who used cannabinoids showed considerable improvement in the symptoms of peripheral neuropathy. In pre-clinical trials, analgesic action was observed with the use of cannabidiol in different pain stimuli. **Final considerations:** From the studies evaluated, it can be observed that there is analgesic action of cannabidiol in patients with chronic pain, especially in peripheral neuropathies.

Key words: Chronic pain, Cannabidiol, Clinical trial.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar el potencial efecto analgésico del Cannabidiol (CBD) en el manejo del Dolor Crónico (DC). **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, basada en trabajos científicos sobre la acción antinociceptiva del CBD (cannabis puro o medicinal) y su aplicación como terapia adjuvante alternativa para el tratamiento del dolor crónico. Se consideraron artículos originales publicados en portugués, español e inglés, de 2012 a 2022, obtenidos de Google Scholar, SCIELO, PUBMED y LILACS. **Resultados:** En los estudios observacionales, que parten de la evaluación observacional de los resultados de salud en cuanto a la aplicabilidad terapéutica del cannabidiol (cannabis puro o medicinal) en los pacientes, predominaron resultados significativos en cuanto a la mejoría de los síntomas de las diferentes idiopatías abordadas (incluido el dolor crónico). En un ensayo clínico aleatorizado, los pacientes que usaron cannabinoides mostraron una mejora considerable en los síntomas de la neuropatía periférica. En ensayos preclínicos se observó acción analgésica con el uso de cannabidiol en diferentes estímulos de dolor. **Consideraciones finales:** De los estudios evaluados se puede observar que existe acción analgésica del cannabidiol en pacientes con dolor crónico, especialmente en neuropatías periféricas.

Palabras clave: Dolor crónico, Cannabidiol, Ensaio clínico.

¹ Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador – BA.

² Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador – BA.

INTRODUÇÃO

A dor é um sintoma desconfortável que leva sofrimento físico e mental ao indivíduo, envolvendo diversos mecanismos fisiológicos de complexa compreensão, sendo um sinal indicativo de algum problema presente no organismo. Pode ser classificada quanto a intensidade (leve, moderada, intensa), ao local (periférica, somática, visceral ou central), a causa (neuropática, nociplástica, mista ou nociceptiva) e a duração (aguda ou crônica) (RAJA SN, et al., 2021; VASCONCELOS FH e ARAÚJO GC, 2018; ROSA A, et al., 2020).

Quando a dor persiste por mais de 90 dias é classificada como Dor Crônica (DC), devido ao alto impacto que essa condição desencadeia na qualidade e expectativa de vida do indivíduo, o que a torna um problema de saúde pública. Estudos apontam que em média 45,59% de pessoas no Brasil sofrem de Dor Crônica (DC) sendo a maioria mulheres (AGUIAR DP, et al., 2021). As principais doenças crônicas que podem levar ao desenvolvimento dessa condição são: diabetes, artrites, fibromialgia, enxaqueca, síndrome do colón irritável, câncer, esclerose múltipla, febre reumática e lúpus (ANDRADE RM, 2014; ARAÚJO AL, 2015).

O manejo da dor crônica na medicina tradicional comumente é realizado pelo uso exclusivo de medicamentos analgésicos, especialmente os opioides. A administração desses medicamentos a longo prazo pode desencadear diversos problemas à saúde do indivíduo como o desenvolvimento de tolerância, síndrome de abstinência e dependência. Em virtude disso, se faz necessária a busca por outras alternativas terapêuticas que complementem o tratamento diminuindo a necessidade continuamente crescente de opioides, consequentemente ofertando maior conforto e segurança no tratamento ao paciente (OLIVÊNCIA AS, et al., 2018).

A utilização de plantas com propósito medicinal é uma prática milenar que surgiu a partir da observação da natureza feita pelo homem ao analisar seu consumo por parte dos animais e os respectivos efeitos. A *Cannabis sativa L.*, popularmente conhecida como cânhamo ou maconha, apresenta em sua composição diferentes substâncias, das quais se destacam o Delta-9-Tetra-Hidrocanabidiol (Δ 9-THC) e o Canabidiol (CBD). Atualmente estes passaram a ser foco de diversos estudos a fim de verificar o seu potencial terapêutico para múltiplas patologias, com ênfase em doenças de ordem neurológica e/ou psíquica como a depressão, dor crônica, epilepsia e Alzheimer (GERBER K, 2019; SAMPAIO MF, et al., 2021).

A *Cannabis sativa L.* é uma planta Asiática que foi trazida ao Brasil na época colonial, inicialmente utilizada pelos negros e indígenas com propósito alimentício e medicamentoso. Os efeitos alucinógenos provocados pelo Tetrahydrocannabinol (THC) levaram a sua aplicação em práticas ritualísticas/religiosas, entretanto a ação psicoativa utilizada para fins recreativos levou a marginalização do seu uso. Sua proibição oficial começou por volta de 1920, na II Conferência Internacional do Ópio (1924), onde discutiu-se os perigos da utilização da planta, sendo os efeitos da mesma considerados mais perigosos que o do ópio. Hoje, após diversos estudos farmacológicos com esta temática, sabe-se que a planta tem muito mais benefícios que malefícios para oferecer a saúde, contudo ainda é classificada como uma droga de abuso e o seu uso recreativo é proibido no Brasil (CAETANO RM, 2019; CARNEIRO DA, 2018).

O CBD é um fitocanabinoide proveniente do metabolismo secundário da *Cannabis*, sendo sua fórmula química $C_{21}H_{30}O_2$, peso molecular 314,5 g/mol, nomenclatura usual 2-[(1R,6R) -3-metil-6-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-il] -5-pentilbenzeno-1,3-diol. Este fitocanabinoide não possui ação psicoativa como o delta-9-tetra-hidrocanabidiol (Δ 9-THC), sendo sua dose terapêutica de 2,85 a 50mg/Kg/dia (PUBCHEM, 2022; GREGORIO D, et al., 2019).

O canabidiol apresenta a capacidade de interagir com diversos receptores endógenos (endocanabinoides) levando a ação terapêutica no tratamento da depressão, epilepsia, psicose, inflamação e dor (DEVINSKY O, et al., 2014). No tratamento da dor, o mecanismo de ação do CBD envolve a interação com os receptores endocanabinoides envolvidos na cascata de ativação, gerando o efeito analgésico por redução da excitabilidade neuronal, sendo assim um potencial composto aplicável como analgesia adjuvante alternativa na manutenção da dor crônica (VALE NB, 2006; GUNTER A e KUBRUSLY RCC, 2018).

Diante disso, o presente artigo teve como objetivo evidenciar os possíveis benefícios do uso terapêutico do CBD no tratamento da dor crônica, através de revisão integrativa da literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo sobre o uso do Canabidiol como terapia adjuvante para o tratamento da dor, em indivíduos que convivem com dores crônicas. Foram selecionados artigos originais publicados a partir de 2012, publicados em inglês, espanhol ou português, que demonstrassem o potencial efeito analgésico do Canabidiol, a fim de abordar as características terapêuticas deste fármaco como estratégia para o tratamento da dor.

A busca foi realizada a partir de descritores Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em inglês combinados entre si por operadores booleanos: “Chronic pain”, “Cannabidiol”, “CBD”, “Clinical trial”, nas bases de dados online Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed) e na busca do Google Acadêmico. Na busca por DeCS em português foram encontrados poucos artigos que demonstrassem o uso do canabidiol puro ou em altas concentração na *Cannabis* Medicinal (CM) com efeito analgésico e, por isso, foram utilizadas palavras-chave em idioma estrangeiro. Como critérios de exclusão foram considerados: artigos publicados anteriormente a 2012; dissertações, teses, monografias e artigos não disponibilizados integralmente, além de pesquisas que não citam as propriedades analgésicas do Canabidiol.

O fluxograma apresentado na **Figura 1** mostra o guia seguido na seleção dos artigos. Foi obtido um total de 17.584 artigos, dos quais inicialmente foram selecionados 494 como relevantes ao tema. Após revisão dos critérios de inclusão e exclusão, definiu-se os artigos a partir da leitura do título e resumos, sendo 10 considerados ao final da busca, por abordarem o uso do canabidiol puro ou uso da *Cannabis* medicinal com alto teor de CBD na manutenção da dor crônica sem associação com outros fitocanabinoides.

Figura 1 - Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão de artigos.



Fonte: Machado LS, et al., 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sobre o uso do canabidiol e *Cannabis* medicinal no manejo da dor crônica resultou em 10 artigos selecionados como relevantes para a proposta da revisão. Foram escolhidos 5 estudos observacionais, que objetivaram avaliar os dados em saúde sem a intervenção direta do pesquisador através do acompanhamento temporal e amostra já estabelecidos, 1 estudo clínico e 4 ensaios pré-clínicos (experimentais) consecutivamente descritos em ordem alfabética segundo o nome dos autores (**Quadro 1**).

Dentre os artigos selecionados, metade são estudos observacionais onde todos apresentaram resultados positivos quanto ao uso (tópico e/ou oral) do canabidiol para o manejo da dor crônica. Segundo Guida JG, et al. (2019) em uma amostra de 355 pessoas, 38% sofriam de osteoartrite e/ou fibromialgia e/ou artrite reumatoide que levava a condição sintomática da dor crônica, os quais esses apresentaram melhora significativa do quadro após uso de *Cannabis* medicinal com alto teor de CBD.

De acordo com a observação de Gulbransen G, et al. (2020) o uso oral do canabidiol puro com finalidade ansiolítica e analgésica onde 63% de 400 pacientes apresentaram melhora dos sintomas, o mesmo estudo também demonstrou que em relação a dor crônica desencadeada por quadro oncológico não existiu ação analgésica eficiente do CBD, a causa provável é que apesar de ser classificada como nociceptiva o mecanismo da dor relacionada ao câncer envolve questões multifatoriais muito mais complexas que as outras doenças abordadas no estudo que foram fibromialgia, artrite reumatoide, osteoartrite, enxaqueca, dor neuropática, dor por colite ulcerativa e dor crônica inespecífica.

Conforme demonstrado por Boehnke KF, et al. (2019) em uma amostra de 1.332 pacientes, maioria do sexo feminino, o uso da *Cannabis* medicinal (concomitante a benzodiazepínicos e opioides) reduziu consideravelmente a dose/uso dos opioides. Essa ação também foi observada por Capano A, et al. (2019) onde em uma amostra de 97 pacientes, 94 sofriam com dor e utilizavam opioides, após o uso concomitante do canabidiol puro ao longo de 8 semanas, 53,2% apresentaram melhora na analgesia, diminuindo o consumo de opioides. Sugere-se que a diminuição do uso dos opioides por conta da administração conjunta do canabidiol ocorre porque os receptores canabinoides presentes nos nociceptores ao se ligarem ao fitocanabinoide reduzem e/ou inibem a excitação neuronal levando a produção de endocanabinoides que por sua vez irá se ligar aos receptores celulares liberando peptídeos opioides que induzem a antinocicepção, funcionando assim como um sistema de retroalimentação (AGUIAR DD, 2020).

O sistema endocanabinóide é responsável pela modulação de múltiplos processos orgânicos específicos com ligantes endógenos e enzimas autoproduzidas. Seus receptores são classificados em receptor canabinoide tipo 1 (RCB1) e receptor canabinoide tipo 2 (RCB2), aos quais podem se ligar N-aracdonoil etanolamina (anandamida) e 2-araquínilglicerol (2AG) (ligantes endógenos), bem como fitocanabinoides: tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) e canabidiol (CBD), sendo o RCB1 mais abundante no sistema nervoso central e periférico, enquanto o RCB2 mais presente em células do sistema imunológico (GUIDA JG, et al., 2019).

O relato de caso feito por Hegazy O e Platnick H (2019) de uma paciente do sexo feminino de 25 anos e diagnosticada com Síndrome de Von Recklinghausen (neurofibromatose tipo 1), demonstrou melhoras em relação as condições múltiplas de dor crônica e dor psicossocial com o uso oral do óleo de canabidiol ao longo de 3 meses e aumento gradual da dose, levando a diminuição do uso de anti-inflamatórios (paracetamol e ibuprofeno) para a manutenção da dor. Sabendo que o uso constante de anti-inflamatórios pode desencadear diversos problemas de saúde de origem gastrointestinal, cardiovascular e renal, a abordagem com o canabidiol se torna uma perspectiva de redução do uso destes medicamentos evitando, portanto, tais efeitos adversos (OLIVEIRA MM, et al., 2019).

Dados apontam que as mulheres tentem a sofrer mais patologias que culminem em dor de origem musculoesquelética ou visceral que os homens, sendo esse sintoma associado a doenças autoimunes. Isso ocorre provavelmente por questões genéticas, morfológicas e/ou hormonais relacionadas à fisiologia feminina (LIRA MO e CARVALHO MFAA, 2013). O ensaio clínico randomizado com uso tópico de canabidiol para dor neuropática periférica sintomática de Xu DH, et al. (2019) demonstrou a eficácia na redução na dor intensa, aguda e sensação de coceira em pessoas acima dos 68 anos. A dor permanente é resistente aos variados tratamentos na intervenção médica e por isso considera-se dor crônica as do quadro de disfunções pré-existentes sendo a de origem neuropática devido a uma lesão no sistema nervoso central/periférico (CARDOSO GK, et al., 2021).

No **Quadro 2** pode-se observar de forma resumida os resultados obtidos a partir dos estudos observacionais selecionados nesta revisão, ressaltando que apesar de utilizarem metodologias diferentes todos são estudos observacionais. Em todos os estudos avaliados, mais de 50% dos pacientes apresentaram melhora com o uso do CBD. Apesar de utilizarem métodos distintos e número amostral variável, de modo geral, o número de pessoas do sexo feminino foi consideravelmente superior ao sexo masculino e a maior parte dos pacientes apresentaram melhora com o uso do canabidiol puro ou em *Cannabis* medicinal sendo seus principais efeitos benéficos observados a ação analgésica, ansiolítica, antinociceptiva devido a ação redutora de estímulos neuronais envolvidos na cascata da dor.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados nas bases de dados.

N	Autores (Ano)	Título	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
1	BOEHNKE KF, et al (2019).	Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain	Estudo transversal: análise observacional	1.321 pessoas: 59% do sexo feminino e 41% do sexo masculino. Patologias: fibromialgia, osteoartrite, doença de Crohn artrite reumatoide, ansiedade e estresse pós-traumático.	Dados apontam que há redução no uso de opioides após o uso diário de <i>Cannabis Medicinal</i> .
2	CAPANO A, et al (2019).	Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study	Estudo de Coorte prospectivo	97 participantes: 31,96% homens e 64,02% mulheres. Patologias: desordens que causem dor crônica (não especificadas).	94 pacientes que sofriam com dor e utilizava opioides 53,2% apresentaram melhora na analgesia com o uso de canabidiol a 15mg solução ou 15,7mg gel comestível.
3	CARDOSO GK, et al (2021).	Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors	Ensaio pré-clínico	Experimento com 60 ratos machos da linhagem Wistar. Modelo: lesão constritiva crônica do nervo ciático.	O canabidiol 3mg/kg demonstrou potencial terapêutico em reduzir a percepção à alodinia e a hiperalgesia em animais com dor neuropática.
4	GREGORIO D, et al (2019).	Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain	Ensaio pré-clínico	229 ratos da linhagem Wistar: 114 animais para experimentos comportamentais e 115 para experimentos eletrofisiológicos. Modelo: lesão do nervo poupado.	O estudo demonstrou que o uso do canabidiol 5mg/kg/dia subcutânea pode modular a nocicepção diminuindo a ativação de receptores relacionados a dor.
5	GUIDA JG, et al (2019).	Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar	Estudo epidemiológico observacional e retrospectivo de uma coorte	355 pessoas: 73% finalizaram o tratamento. Patologias: doenças neurológicas, reumáticas ou artro-degenerativa, psiquiátricas e neoplasias.	38% de 132 pacientes que apresentavam dor crônica apresentaram melhora do sintoma em resposta terapêutica ao uso da <i>Cannabis medicinal</i> com alto teor de canabidiol (5,25%).

N	Autores (Ano)	Título	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
6	GULBRANSEN G, et al (2020).	Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand	Observacional descritivo: Série de casos	Total: 400 pacientes: 53,9% do sexo feminino e 46,1% masculino. Patologias: fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatoide, dor neuropática, dor crônica inespecífica, dor por colite ulcerativa, enxaqueca e câncer.	63% relataram satisfação ao uso do óleo de canabidiol 100mg/mL. Destacando que em relação a dor crônica os resultados positivos foram referentes a de causa não oncológica.
7	HAMMELL DC, et al (2016).	Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis	Ensaio pré-clínico	54 ratos macho da linhagem Sprague-Dawley. Modelo: articulação do joelho monoartrítico.	O uso do canabidiol (0,62, 3,1, 6,2 e 62,3 mg/dia) transdérmico reduziu o inchaço das articulações levando ao alívio da dor da artrite.
8	HEGAZY O, PLATNICK H (2019).	Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report	Relato de Caso	Paciente do sexo feminino com idade de 25 anos. Patologia: neurofibromatose tipo 1 (doença de Von Recklinghausen).	A paciente apresentou melhoras consideráveis para condições múltiplas de dor crônica como também dor psicossocial após o uso contínuo (3 meses) do óleo de canabidiol que inicialmente foi a 4mg (0,2mL) depois 10mg (0,5mL) e por fim 20mg (1mL).
9	RAZAVI Y, et al (2021).	Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain	Ensaio pré-clínico	30 ratos albinos machos adultos da linhagem Wistar. Modelo: nocicepção induzida pela injeção de formalina na pata de ratos	O uso do canabidiol (5,10,15 µg) demonstrou ação como agente terapêutica em condições de dor persistente como a dor inflamatória.
10	XU DH, et al (2020).	The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities	Ensaio Clínico randomizado	29 pacientes: 62,1% do sexo feminino e 37,9% do sexo masculino. Patologias: neuropatia periférica das extremidades inferiores.	Os pacientes que fizeram o uso tópico de canabidiol 250 mg/3 fl, apresentaram redução considerável na dor e outros sintomas em comparação ao grupo que tomou placebo.

Fonte: Machado LS, et al., 2022.

Quadro 2 – Resumo de dados obtidos dos estudos observacionais selecionados.

Estudos observacionais	Autores (Ano)	Número amostral	Feminino	Masculino	Percentual que apresentaram melhora	Principais efeitos observados
Estudo transversal	Boehnke KF, et al. (2019).	1.321	780	541	52,30% (em relação a dor)	Diminuição ou interrupção total da dosagem de opioides.
Estudo de coorte prospectivo	Capano A, et al. (2019).	97	31	66	53,2% (geral)	Diminuição da dosagem de opioides.
Estudo de coorte retrospectivo	Guida JG, et al. (2019).	355	236	119	60,6% (geral)	Diminuição geral de sintomas (patologias neurológicas, degenerativa, neoplasias, doenças psiquiátricas e outros).
Descritivo: serie de casos	Gulbransen G, et al. (2020).	400	217	183	63% (geral)	Ação ansiolítica e analgésica. Efeito ineficiente a dor oncológica.
Descritivo: relato de caso	Hegazy O e platnick H (2019).	1	1	-	100% (geral)	Melhora dos sintomas relacionados a Síndrome de Von Recklinghausen.

Fonte: Machado LS, et al., 2022.

Em se tratando dos efeitos adversos, Guida JG, et al. (2019) mostraram que a maioria dos pacientes (51,5%) não apresentaram efeitos adversos e alguns apresentaram efeitos leves como boca seca, tontura, dor abdominal, constipação, sonolência diurna, gastrite, hiperemia conjuntival, hipotensão e hipertensão, porém os sintomas reverteram após alguns dias. No experimento de Capano A, et al. (2019) os participantes relataram como efeito adverso sonolência, náusea, azia, boca seca e apenas um disse ter ansiedade noturna, não foram descritos efeitos colaterais graves. As reações adversas comumente relatadas durante o uso do canabidiol são sonolência e sedação, se comparado com outros fármacos o canabidiol apresenta melhor perfil de efeitos adversos (HUESTIS MA, et al., 2019).

Em ensaio *in vivo*, utilizando modelo animal, Cardoso GK, et al. (2021) observaram que o uso do canabidiol (CBD) aumentou a expressão dos receptores CB1 e receptor vanilóide do tipo 1 (TRPV1). Para este estudo, foram avaliados 60 ratos Wistar machos submetidos à lesão constritiva crônica do nervo ciático, mostrando que o tratamento subcrônico de dor crônica com baixas doses de 3mg/kg tem efeito antialodínicos, anti-hiperalgésicos e ansiolíticos. O mecanismo endógeno essencial do sistema endocanabinóide na percepção da dor medeia a participação do circuito de sensibilidade e modulação dos diferentes estados da dor, sendo o receptor CB1 alvo de drogas para alívio de dor devido a sua resposta no sistema nervoso central com efeito terapêutico no mecanismo de dessensibilização nociceptiva.

Na análise feita por Gregorio D, et al. (2019) em modelo com 114 ratos Wistar observou-se o efeito analgésico do canabidiol com doses de 5 mg/kg/dia por sete dias na dor neuropática por meio da ativação dos TRPV1, bem como a diminuição da alodinia mecânica e o comportamento ansioso nos roedores ao normalizar à atividade serotoninérgica. Os receptores TRPV1 são necessários para efeitos antinociceptivos do CBD na dor neuropática. Para isso o canabidiol (CBD) ativa também o TRPV presente no sistema nervoso central dos canais iônicos que integram diversos estímulos nociceptivos de dor contribuindo para elucidação dos efeitos do CBD como anti-inflamatório e no alívio da dor (MATOS RL, et al., 2017). O CB1 e TRPV expressos em várias partes do cérebro estão relacionados com a sensibilidade à dor, além da modulação do comportamento emocional (CARDOSO GK, et al., 2021).

De acordo com o estudo feito por Hammel DC, et al. (2015) o uso de CBD transdérmico reduziu a hipersensibilidade induzida por monoartrite em 54 ratos da raça Sprague-Dawley. Ao utilizar diferentes dosagens, 0,62, 3,1, 6,2 e 62,3 mg/dia, as doses mais baixas tiveram melhores resultados nos testes. O resultado da ação do gel de CBD contribuiu na diminuição da inflamação e na redução das moléculas efetoras pró-inflamatórias que degradam a cartilagem, assim, reduziu-se os inchaços das articulações com a aplicação tópica de CBD promovendo o alívio da dor e inflamação da artrite.

No uso do canabidiol como microinjeção com diferentes posologias (5,10,15 µg) em ensaios com ratos Wistar, Razavi Y, et al (2021) demonstraram que o CBD atua como antinociceptivo no principal local de ação dos canabinoides, o núcleo accumbens (NAc), que é o mediador dos agentes analgésicos na dor inflamatória persistente. A dor crônica classificada de acordo ao mecanismo fisiopatológico em dor nociceptiva pode ser somática ou visceral e é originada devido ao dano tecidual potencial ou real, assim a dor somática ocorre de dores pós-traumáticas, ósseas e artríticas, enquanto que a dor visceral tem origem em patologias de câncer, infarto agudo do miocárdio, colicistites e pancreatite que são resultantes de danos teciduais comuns de situações inflamatórias, traumáticas, invasivas e isquêmicas (ROSA A, et al., 2020).

Os testes realizados em animais de laboratório são necessários para avaliar aspectos relacionados a segurança para o uso do CBD em humanos por meio da verificação da atividade farmacológica, efeitos colaterais e toxicidade da droga. Os resultados obtidos nos experimentos demonstram ser possível elucidar o mecanismo de ação e comprovar a eficácia para o tratamento da dor crônica evidenciando seu uso em dores de origem nociceptiva e neuropática (CARDOSO GK, et al., 2021; RAZAVI Y, et al., 2021; HAMMEL DC, et al., 2015).

O presente estudo tem como limitações, a falta de artigos completos que abordassem como foco principal a ação analgésica do canabidiol para o manejo da dor crônica. Ainda são escassos os dados quanto a definição exata do mecanismo de ação do canabidiol, possíveis interações medicamentosas, eventos colaterais e adversos. Sendo assim, são necessários estudos mais detalhados que possam avaliar e

esclarecer com exatidão todas essas questões para a garantia da aplicação clínica do canabidiol para a manutenção da dor crônica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados da literatura avaliados no presente trabalho, o canabidiol apresenta atividade farmacológica benéfica ao organismo humano e pode ser usado como estratégia promissora como terapêutica para manejo da dor crônica. Pode-se observar que existe ação analgésica, porém, apresenta eficácia mais acentuada em neuropatias periféricas e falta de ação analgésica suficiente na dor oncológica. Para a utilização do canabidiol como tratamento adjuvante alternativo no manejo da dor crônica na medicina convencional ainda são necessários mais estudos, sendo estes principalmente ensaios clínicos para que seja atestada a sua eficácia frente a sintomatologia de cada patologia, além da sua segurança salientando os possíveis eventos adversos e colaterais como xerostomia, vertigem, dor abdominal, gastrite, constipação, sonolência diurna, hiperemia conjuntival, hipertensão e hipotensão.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR DD. Avaliação do efeito antinociceptivo do canabidiol no tratamento agudo da dor neuropática e mecanismos antinociceptivos endógenos envolvidos nesse evento. Tese de doutorado (Ciências Biológicas, com área de concentração em Farmacologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020; 92p.
2. AGUIAR DP, et al. Prevalência de dor crônica no Brasil: revisão sistemática. *Ciências da Saúde*, 2021; 4(3): 257-67.
3. ANDRADE RM. Dor crônica na atenção primária – um problema de saúde pública. Monografia (Especialização em Atenção Básica). Universidade Federal de Minas Gerais, Juiz de Fora, 2014; 22p.
4. ARAUJO AL, et al. Associação fibromialgia e lúpus sistêmicos altera a apresentação e a gravidade de ambas as doenças? *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2015; 55(1): 37-42.
5. BOEHNKE KF, et al. Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 2019; 20(7): 830-841.
6. CAETANO RM. Influência de aspectos políticos e culturais no desenvolvimento de pesquisas que empregam o uso de canabinoides. Monografia (Graduação em Farmácia). Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019; 47p.
7. CAPANO A, et al. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med.*, 2020; 132(1): 56-61.
8. CARDOSO GK, et al. Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors. *Neuropharm.*, 2021; 197(1): 1-12.
9. CARNEIRO DA. Uso medicinal de Cannabis sativa. Monografia (Graduação em Direito). Universidade Evangélica de Goiás, Goiás, 2018; 45p.
10. DEVINSKY O, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Wiley Online Library*, 2014, 55(6): 791-802.
11. GERBER K. Entre a espiritualidade e a regulação: usos medicinais, ritualísticos-religiosos, tradicionais da Cannabis e a Constituição Brasileira de 1988. Tese (Doutorado em Direito). Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 2019; 402p.
12. GREGORIO D, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*, 2019; 160(1): 136–150.
13. GUIDA JG, et al. Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar. *Ciências da Saúde*, 2019; 35(4): 289-297.
14. GULBRANSEN G, et al. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open*, 2020; 4: 1-8.
15. GUNTER A, KUBRUSLY RC. Efeito do Sistema endocanabinoide no desenvolvimento de culturas de células de retina de galinha após exposição aguda e crônica ao Win 55, 212-2. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Instituto Biomédico. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2018; 54.
16. HAMMELL DC, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain*, 2016; 20(6): 936–948.
17. HEGAZY O, PLATNICK H. Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report. *Cureus*, 2019; 11(12): e6312.
18. HUESTIS MA, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.*, 2019; 17(10): 974–989.
19. LIRA MO, CARVALHO MF. Dor aguda e relação de gênero: diferentes percepções em homens e mulheres. *Rev Rene*, 2013; 14(1): 71-8.
20. MATOS RL, et al. O uso de Canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 2017; 9(1): 784-814.
21. OLIVEIRA MM, et al. O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos. *Revista Caderno de Medicina*, 2019; 2: 1-11.

22. OLIVÊNCIA AS, et al. Tratamento farmacológico da dor crônica não oncológica em idosos: Revisão integrativa. *Ciências da Saúde*, 2018; 21(3): 383-398.
23. PUBCHEM. 2022. In: Canabidiol. NIH: National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. Biblioteca Nacional de Medicina. Brasil. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>. Acesso em: 29 abr. 2022.
24. RAJA SN, et al. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromisso. *Jornal da Dor da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor*, 2020, 74: 1-8.
25. RAZAVI Y, et al. Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain. *Neuroscience Letters*, 2021; 762(136141): 1-5.
26. ROSA A, et al. Manual de Avaliação e Tratamento da Dor. Universidade Do Estado Do Pará. Núcleo de Pesquisa em Anestesiologia e Dor do Pará. Belém: Editora da Universidade do Estado do Pará (Eduepa), 2020; 112p.
27. SAMPAIO MF, et al. O potencial terapêutico neurológico dos componentes da *Cannabis sativa*. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 2021; 34(1): 52-60.
28. VALE NB. Analgesia adjuvante e alternativa. *Ciências da Saúde*, 2006; 56(5): 530-555.
29. VASCONCELOS FH, ARAÚJO GC. Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. *Ciências da Saúde*, 2018; 1(2): 176-9.
30. XU DH, et al. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2020; 21(5): 390-402.