

CANNECT



Dor Crônica

2024 Cannect

Todos os direitos reservados.

Título: Whitepaper: Canabinoides nas Dores Crônicas

Subtítulo: Bases científicas para o uso de canabinoides nas Dores Crônicas

Arte e capa por: Tainã Logrado e Renato Araujo

Rafael Moraes de Albuquerque Pessoa (CRM/RJ: 109691-5 / RQE: 39062) |

Organizador | Brasil

Carlos Marcelo de Barros (CRM/MG: 39448 / RQE: 16085/ 42108/ 47014) | Autor | Brasil

Ronaldo José de Oliveira Correia (CRM/SP: 119542 / RQE: 73327/ 733271) | Revisor | Brasil

ISBN: 978-65-985725-3-2 (digital)

3ª edição, 2025.

Nenhuma parte dessa publicação poderá se reproduzida por qualquer meio ou forma sem a prévia autorização da Cannect. A violação dos direitos autorais é crime estabelecido na lei n. 9.610/98 e punido pelo artigo 184 do Código Penal.

Todos os direitos reservados à Cannect.

Rua Gomes de Carvalho, 1507, 15º andar

Vila Olímpia – São Paulo – SP – CEP 04547-006

Fale conosco: faleconosco@cannect.com.br



Sumário

- 04 Introdução
- 05 Cannabis Medicinal
- 06 Farmacologia e mecanismos de ação
- 08 Fitocanabinoides
- 09 Efeitos adversos e interações medicamentosas
- 10 Contraindicações
- 11 Fitocanabinoides e a Fisiopatologia da dor
- 12 Evidências clínicas para o uso de fitocanabinoides no tratamento da dor crônica
- 13 Dor neuropática crônica
- 14 Fibromialgia
- 16 Esclerose múltipla
- 19 Cefaleia crônica
- 21 Fluxograma
- 22 Conclusão
- 23 Referências Bibliográficas
- 30 Anexo I
- 31 Disclaimer

Introdução

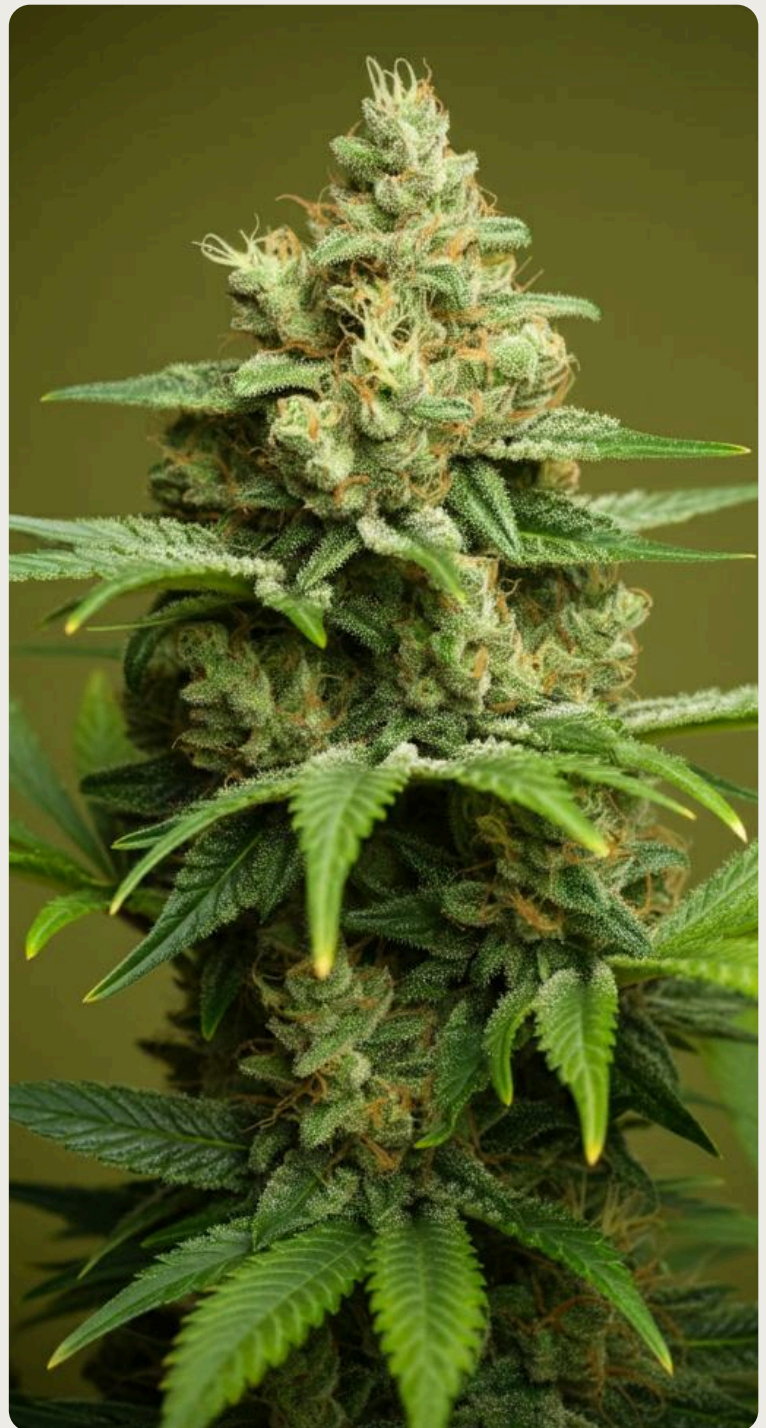
Segundo a classificação da International Association for the Study of Pain (IASP), dor crônica é qualquer dor com duração superior a 3 meses do tempo habitual de cura de uma lesão, ou aquela associada a processos patológicos crônicos, sendo que a dor em si é caracterizada como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (AGUIAR et al., 2021).

A dor crônica chega a afetar 30% da população brasileira, sendo mais frequente em mulheres e idosos, e estando associado também a um maior uso geral de cuidados de saúde (TORRES et al, 2019). Existem várias condições que levam à dor crônica, achado esse que pode ser classificado de acordo com o mecanismo fisiopatológico primário relacionado à sua ocorrência. A IASP classifica as dores em três grandes grupos (YOO; KIM, 2024; FITZCHARLES et al., 2021)

Dores nociceptivas – Resultam da ativação direta dos nociceptores devido a lesões ou danos teciduais, como inflamação ou trauma físico. Essa categoria inclui a dor inflamatória e a dor somática, como ocorre em lesões musculoesqueléticas (entorses, fraturas) ou em condições como a artrite reumatoide.

Dores neuropáticas (central ou periférica) – Ocorrem quando há lesão ou disfunção no sistema nervoso periférico ou central, como em neuropatias diabéticas, neuralgias pós-herpéticas, ou esclerose múltipla.

Dores nociplásticas – Refere-se a situações em que não há evidência de lesão tecidual significativa ou dano ao sistema nervoso, mas a dor é atribuída a uma disfunção no processamento da dor pelo sistema nervoso central, como na migrânea, fibromialgia e síndrome do intestino irritável.



Além do sofrimento físico e o comprometimento para atividades cotidianas, é preciso levar também em consideração os múltiplos transtornos comumente associados à condição, como por exemplo transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, transtornos do sono e uso abusivo/nocivo de opioides (ROGERS et al., 2020; MA et al., 2021; SINGHAL et al., 2021). O manejo da dor crônica se mostra um desafio em muitos casos, tanto pela refratariedade das terapêuticas vigentes, quanto pelos efeitos colaterais muitas vezes incapacitantes das medicações utilizadas.



Cannabis Medicinal

A utilização de Cannabis para a dor pode ser rastreada até antigos textos chineses, que datam de 2900 a.C. Foi somente no início do século XIX que a Cannabis começou a ser explorada na medicina ocidental, sendo empregado atualmente em diversas especialidades médicas. Um aumento importante na quantidade e qualidade dos estudos pode ser observado em todas as bases de dados (PubMed, MedLine, EMBASE, DARE, CENTRAL), ao longo das últimas décadas, já estando disponíveis uma série de meta-análise e revisões sistemáticas sobre o tema.

Cannabis medicinal se refere ao uso de Cannabis ou canabinoides como terapia médica para tratar doenças ou aliviar sintomas. Da planta Cannabis sativa, foram identificados mais de 650 compostos, dentre eles mais de 104 diferentes tipos de canabinoides (ElSohly e Gul, 2014), sendo o THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC) e o CBD (canabidiol) os principais, tanto no efeito quanto na quantidade. Os outros componentes identificados incluem os terpenoides e os flavonoides, além de compostos nitrogenados e outras moléculas da planta (ROCHA et al, 2020).

Os canabinoides podem ser administrados por via oral, sublingual, spray nasal, tópica ou retal. Em relação à apresentação, podem ser encontrados em forma de óleos (comumente chamado de tinturas), cápsulas, pomadas, cremes ou supositórios. Os princípios ativos podem ser extraídos naturalmente da planta, obtidos por isomerização ou fabricados sinteticamente. Atualmente, o padrão para a fabricação dos produtos disponíveis é se utilizar a extração natural planta, exceto no caso do Δ^8 -THC e do HHC (Hexahidrocanabinol), onde o método mais comum de obtenção é a isomerização.

De forma ampla, os produtos à base de Cannabis são divididos em 3 classes principais: Espectro Completo (Full Spectrum), Espectro Amplo (Broad Spectrum) e isolado.

O Espectro Completo possui todos os componentes da planta, ou seja, canabinoides (incluindo tanto o THC quanto o CBD), terpenoides e flavonoides, podendo ser subdividido em 3 subclasses: predominante CBD (maior concentração de CBD em relação ao THC), predominante THC (maior concentração de THC em relação ao CBD) e balanceado (mesma concentração de CBD e THC).

O Espectro Amplo possui quase todos os componentes da planta (canabinoides, terpenoides e flavonoides), com exceção apenas de um dos canabinoides, ou o THC ou o CBD (na maioria das vezes, não possui o THC).

Os Isolados se referem a produtos que possui apenas THC ou CBD (ou outro canabinoide qualquer), sem qualquer outro canabinoide, terpenoide ou flavonoide envolvido.

Algumas evidências apontam para a existência de um Efeito Entourage (ou efeito comitiva),

alcançado pelo uso em concomitância de todos (ou a maioria) dos compostos da planta (CHRISTENSEN et al, 2023). Em tese, quando os canabinoides, terpenoides e flavonoides são usados de forma integrada, há uma potencialização dos seus efeitos, de maneira sinérgica, justificando efeitos superiores dos produtos de Espectro Completo em relação aos de Espectro Amplo e aos Isolados. Esse efeito tem sido amplamente estudado por diversos grupos em Israel, no Canadá e na Itália, com resultados parciais positivos.



Farmacologia e mecanismos de ação

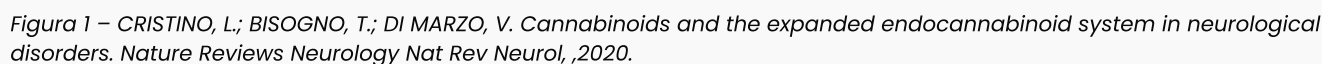
O Sistema Endocanabinoide (SEC) refere-se a um sistema neuromodulador presente tanto no cérebro quanto na periferia que compreende os receptores, seus ligantes lipídicos intrínsecos e proteínas associadas (transportadores, enzimas biossintéticas e degradativas). Até o momento, a União Internacional de Farmacologia Clínica e Básica identificou dois tipos de receptores canabinoides, denominados CB1 e CB2 com base na ordem de sua descoberta (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993), ambos pertencentes à superfamília de receptores acoplados à proteína G.

Além deles, também foram identificados outros receptores, como o receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1) (Ross, 2003), o receptor acoplado à proteína G "órfão" (GPR55) (Ryberg et al., 2007) e o receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) (O'Sullivan, 2007).

O CB1 é um receptor pré-sináptico com alta densidade no núcleo estriado, hipocampo e cerebelo, e moderada densidade na amígdala, mesencéfalo, córtex cerebral, medula espinhal e nervos periféricos (Howlett et al., 2002; Glass e Felder, 1997), e em tecidos periféricos, fígado, adipócitos, pâncreas exócrino, trato gastrointestinal, músculo esquelético e células imunes circulantes (Matias et al., 2006). Sua ativação inibe a liberação de neurotransmissores dos terminais dos axônios e é amplamente aceito que a maioria dos efeitos das drogas canabinoides no SNC são mediados por receptores CB1.

É importante ressaltar que os endocanabinoides são liberados "sob demanda" pelas células pós-sinápticas, se ligando a receptores CB1 pré-sinápticamente e, por feedback negativo, reduzem a liberação do transmissor sináptico (HUI-CHEN et al, 2021).

O fitocanabinoide THC compartilha da capacidade da anandamida e do 2-AG em ativar tanto os receptores CB1 quanto os receptores CB2, como um agonista parcial, possuindo efeitos analgésico, anti-inflamatório, antiemético, anticonvulsivante e estimulante de apetite, ainda possui efeito psicoativo dose-dependente (Pertwee, 1997, 1999, 2005a; Howlett et al., 2002). Em contraste com o THC, o fitocanabinoide CBD também atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 (com menor afinidade que o THC), possuindo efeitos analgésico, anti-inflamatório, antiemético, anticonvulsivante, antipsicótico, ansiolítico, neuroprotetor e indutor do sono, sem possuir efeito psicoativo (PERTWEE, 2004b, 2005c).



Fitocanabinoides

Fitocanabinoides são substâncias de origem vegetal com a capacidade de interagir com o sistema endocanabinoide, sobretudo receptores CB1 e CB2 (PERTWEE, 1997, 2005). Atualmente existem mais de uma centena de Fitocanabinoides conhecidos, que na natureza são predominantemente encontrados em plantas da família das canabáceas, em especial no gênero *Cannabis*, com sua única espécie descrita (*Cannabis sativa*) e suas subespécies: *sativa*, *indica* e *ruderalis*. Ao contrário do que muitos imaginam, a maior quantidade desses princípios ativos não se encontra na folha da *Cannabis*, mas sim na flor das plantas do gênero feminino.

Dentre o grande número de fitocanabinoides conhecidos, dois se destacam por serem os produzidos em maior quantidade pela planta e serem os mais amplamente estudados: O THC (Tetrahydrocannabinol) e o CBD (Canabidiol) (ANDRE; HAUSMAN; GUERRIERO, 2016; GONÇALVES et al., 2020; PERTWEE, 2006).

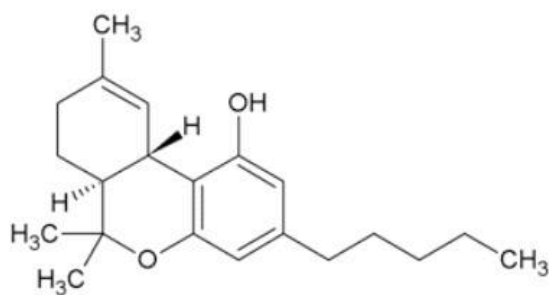
Durante muito tempo o THC foi a molécula mais conhecida e estudada, devido as suas propriedades perturbadoras do sistema nervoso central e efeitos causados por sua intoxicação aguda. No corpo humano o THC funciona como um agonista parcial de receptores CB1 e CB2. (AMIN; ALI, 2019; HEALTH CANADA, 2018; PERTWEE, 2008)

O CBD também age sobre os receptores CB1 e CB2, mas de forma diferente: Enquanto farmacodinamicamente o THC age como um agonista parcial o CBD age como um antagonista parcial alostérico, ou seja, liga-se a um sítio secundário desses receptores, reduzindo a atividade destes. Esse mecanismo explica como a presença do CBD em grandes proporções consegue inibir a atividade psicoativa induzida pelo THC.

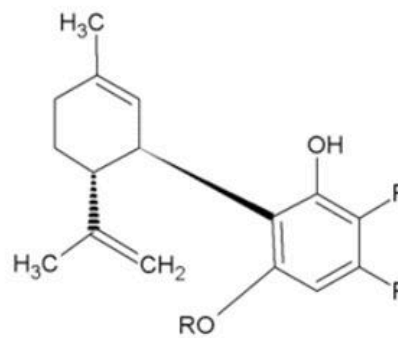
Um outro mecanismo de ação do CBD é agir através da inibição da atividade da enzima de degradação FAAH, permitindo a disponibilização de uma maior quantidade de endocanabinoides para ação sobre os receptores (AMIN; ALI, 2019; CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020; LU; MACKIE, 2016; PERTWEE, 2008).

Embora os receptores CB1 e CB2 desempenhem um importante papel em relação aos mecanismos de ação que conferem propriedades terapêuticas aos fitocanabinoides, existem outros receptores que sofrem ação dessas moléculas, como os receptores TRPV, GPR55, 5HT1A e PPAR-gama (AMIN; ALI, 2019; NICHOLS; KAPLAN, 2020; PERTWEE, 2008).

Além do CBD e do THC, diversos outros fitocanabinoides apresentam utilidade clínica e estão disponíveis para prescrição médica, como por exemplo o Canabigerol (CBG), o Canabinol (CBN) e o Tetrahydrocannabivarin (THCV).



Tetrahydrocannabinol (THC)



Canabidiol (CBD)

Adaptado de Amin MR, Ali DW. *Pharmacology of Medical Cannabis*. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2019. p. 151–65.

Efeitos adversos e interações medicamentosas

Uma revisão sistemática de estudos publicados sobre o uso de canabinoides medicinais durante um período de 40 anos foi realizada para quantificar os efeitos adversos desta terapia. Um total de 31 estudos avaliando o uso de Cannabis medicinal, (23 ECR, 8 observacionais), com duração mediana da exposição ao canabinoide de 2 semanas (8 horas a 12 meses). Dos pacientes designados para tratamento ativo nesses estudos, foram relatados 4.779 efeitos adversos; 96,6% (4.615) destes não foram considerados pelos autores como graves. Os efeitos adversos graves mais comuns incluíram recidiva de EM (9,1%; 15 eventos), vômitos (9,8%; 16 eventos), infecções do trato urinário (9,1%; 15 eventos) e diarreia (3,7%; 6 eventos). Não foram identificadas diferenças significativas nas taxas de eventos adversos graves entre indivíduos que receberam Cannabis medicinal e controles (risco relativo, 1,04; IC de 95%, 0,78–1,39). O evento adverso não sério relatado com mais frequência foi tontura, com uma taxa de ocorrência de 15,5% (714 eventos) entre pessoas expostas a canabinoides.

Também é sabido que os efeitos adversos podem ser minimizados quando o tratamento é iniciado com doses pequenas e evolui com aumentos graduais (MACCALLUM; RUSSO, 2018).

Sintomas de intoxicação aguda por altos níveis de canabinoides incluem taquicardia, agitação, sonolência, náusea/vômito, alucinações, irritabilidade, hipertensão, psicose, palpitações, perda de consciência, dor no peito, ansiedade e alucinações. Não há relatos de overdose ou óbito relacionado ao uso de canabinoides (Courts et al., 2016). Cabe ressaltar que pacientes iniciando tratamento com THC ou CBD (principalmente THC) devem ser orientados a não dirigir automóveis, devido ao risco (ainda que limitado) de sonolência quanto e confusão mental. O acompanhamento por um profissional de saúde é imprescindível. Até o momento nenhum caso de indução de dependência devido ao uso médico de THC é conhecido, o que pode ser explicado pelas doses utilizadas e pela farmacocinética da administração oral (que é a via de administração predominante).

A interação medicamentosa ocorre principalmente pelo THC ser substrato do CYP3A4 e CYP2C9 e o CBD ser substrato do CYP3A4 e CYP2C19, apresentando, portanto, possível interação com anticoagulantes (mais especificamente a Varfarina), antiagregantes plaquetários, Clobazam, anticorpo monoclonal, imunoterapia, Teofilina ou Clozapina (Balachandran et al., 2021; Antoniou et al., 2020; Cox et al., 2019, Leino et al., 2019; Geffrey et al., 2015). Em ensaios clínicos, o uso de canabinoides apresentou efeitos farmacodinâmicos aditivos quando coadministrados com outros agentes com efeitos fisiológicos semelhantes (por exemplo, sedativos, álcool e anti-histamínicos podem aumentar a sedação; antidepressivos tricíclicos, estimulantes, e os simpaticomiméticos podem estar associados a taquicardia).

Canabinoide	Fármaco	Fármaco afetado	Efeito Adverso Possível	Fonte
CBD	Clobazam	Aumenta a concentração de Clobazam	Sonolência e risco de hepatotoxicidade	Maldonado et al., 2024
CBD	Valproato	Aumenta os níveis de Valproato	Sonolência e risco de hepatotoxicidade	Landmark e Brandt, 2020
CBD	Lamotrigina	Aumenta os níveis de Lamotrigina	Sonolência e risco de hepatotoxicidade	Balachandran et al., 2024
CBD, THC	Cetoconazol	Aumenta a concentração de Cetoconazol	Potencial aumento de toxicidade	Campos et al., 2024
CBD, THC	Rifampicina	Reduz a concentração de Rifampicina	Redução da eficácia terapêutica	Campos et al., 2024
CBD, THC	Fluoxetina	Aumenta a concentração de Fluoxetina	Potencial aumento de efeitos adversos da fluoxetina	Bonner, 2022
CBD, THC	Varfarina	Aumenta a concentração de Varfarina	Risco de sangramentos ou redução da eficácia	Bonner, 2022
THC	Verapamil	Aumenta a concentração de Verapamil	Potencial aumento de efeitos adversos de verapamil	Herdegen e Cascorbi, 2023
THC	Carbamazepina	Reduz a concentração de Carbamazepina	Redução de eficácia terapêutica	Antoniou et al., 2020

Quadro 1- Fonte: Autor (2024)

Contraindicações

Devido ao risco teórico associado, para pacientes com esquizofrenia, transtornos psicóticos em geral, transtorno do humor bipolar, e doenças cardíacas instáveis, é mais prudente o não emprego do uso de THC (Memedovich et al., 2018).

Alguns estudos não-conclusivos apontam para possíveis efeitos negativos do uso de THC em pacientes menores de 25 anos (principalmente menores de 18 anos). Alterações de humor, cognição, memória, aprendizado, atenção e aumento do risco de esquizofrenia (em pacientes predispostos) foram observados nessa faixa etária, não havendo evidências que apontem para riscos associados ao uso em idosos (Bossong et al., 2010; Rubino et al., 2012). O uso de THC, portanto, mostra-se como uma contraindicação relativa, devendo o benefício do seu uso ser avaliado ante o possível risco.

Fitocanabinoides possuem natureza lipofílica, com potencial de atravessar a barreira placentária (Hutchings et al., 1989) e alcançar níveis detectáveis no leite materno (Perez-Reyes et al., 1982). Desta forma, o seu uso (tanto para CBD quanto para THC) torna-se contraindicado para gestantes e lactantes, por oferecer pouca exploração e literatura conclusiva em relação à segurança nesse aspecto, envolvendo riscos como a diminuição do peso ao nascer, anomalias congênitas e efeitos tardios no neurodesenvolvimento da criança.



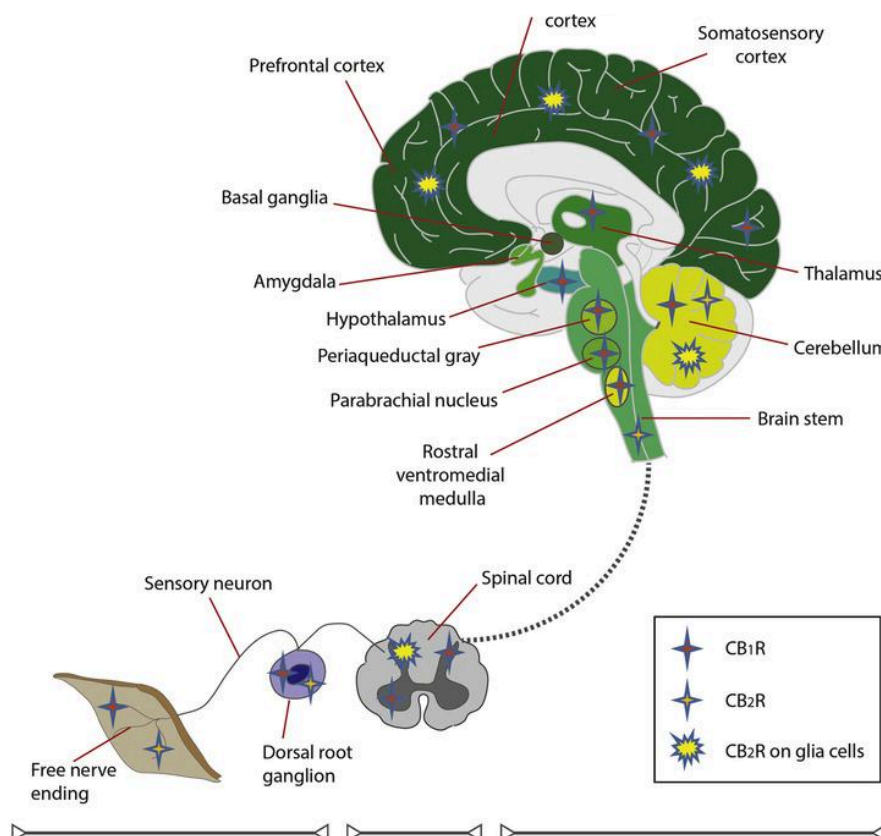
Fitocanabinoides e a Fisiopatologia da dor

As propriedades analgésicas da Cannabis estão entre as mais investigadas ao longo das últimas décadas (CROCQ, 2020; ROBISON, 1999; SCHALLER, 1970; ZUARDI, 2006). Sua baixa toxicidade e boa tolerabilidade, além da ação sobre a nocicepção e o processamento central da dor, tornam os canabinoides, especialmente o THC, uma opção terapêutica eficaz para pacientes que não respondem a tratamentos convencionais (DE MOULIN et al., 2014; LEE et al., 2013). Essas características fazem com que os fitocanabinoides sejam promissores no manejo da dor, especialmente em condições crônicas e refratárias.

Os canabinoides atuam em múltiplos alvos na fisiopatologia da dor, envolvendo ao menos cinco sítios principais: inflamação tecidual, receptores de potencial transitório vanilóide (TRPV), neurônios das vias ascendentes e descendentes da dor, e no processamento central da dor (MLOST; BRYK; STAROWICZ, 2020; STAROWICZ; FINN, 2017).

Além dos receptores canabinoides, outros ligantes endógenos, como TRPV, GABA, 5-HT e os receptores opioides delta e mu, contribuem para o efeito analgésico do THC e do CBD (MLOST; BRYK; STAROWICZ, 2020), ampliando seu potencial terapêutico.

Os fitocanabinoides também interferem no sofrimento psíquico associado à dor, promovendo uma dissociação entre a intensidade da dor e o sofrimento percebido pelo paciente durante o tratamento (HAROUTOUNIAN et al., 2016; LEE et al., 2013). Esse efeito é particularmente relevante no tratamento de dores crônicas, nas quais o impacto emocional e psicológico pode exacerbar a percepção da dor.



Retirado de Starowicz, K., & Finn, D. P. (2017). *Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action*. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 80, p. 447)

Evidências clínicas para o uso de fitocanabinoides no tratamento da dor crônica

As evidências científicas sobre a eficácia dos fitocanabinoides no tratamento da dor crônica são bem documentadas na literatura médica. Uma revisão sistemática e metanálise publicada no JAMA avaliou 28 estudos sobre o uso de Cannabis e canabinoides no tratamento da dor crônica, envolvendo um total de 2.454 participantes (WHITING et al., 2015). Os resultados demonstraram uma redução mais expressiva nas medidas de dor nos grupos tratados com canabinoides, em comparação com placebo e amitriptilina. Corroborando esses achados, a Academia Nacional de Ciências, Engenharia e Medicina dos Estados Unidos estabeleceu que há "evidências conclusivas ou substanciais" de que a Cannabis e os canabinoides são eficazes para o tratamento da dor crônica em adultos, com efeito Bayesiano agrupado de 3,22 para o alívio da dor em comparação ao placebo (The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for Research, 2017).

Estes dados representam um marco na validação científica dos canabinoides como alternativa terapêutica legítima para o manejo da dor crônica. Os fitocanabinoides apresentam mecanismos de ação distintos que contribuem para sua eficácia no manejo da dor crônica. O THC exerce os efeitos analgésicos principalmente por meio dos receptores CB1 e CB2, enquanto o CBD modula os efeitos do THC e possui propriedades anti-inflamatórias (Bilbao et al., 2022). As terapias combinadas geralmente produzem melhor eficácia e tolerabilidade em comparação com o uso isolado de cada composto.

Alguns estudos concordam que formulações que combinam THC e CBD, especialmente em proporções balanceadas como 1:1,

fornece eficácia e tolerabilidade superiores em comparação com canabinoides individuais (Bilbao et al., 2022; Uberall et al., 2022).

Esta sinergia entre os compostos representa uma abordagem terapêutica mais equilibrada, permitindo otimização dos benefícios analgésicos enquanto minimiza potenciais efeitos adversos. A aplicação clínica dos canabinoides abrange diversos tipos de dor e demonstra benefícios adicionais na redução do uso de opioides.

Os dados incluem a eficácia dos canabinoides no alívio de dores neuropáticas, oncológicas, associadas à esclerose múltipla, artrite reumatoide, distúrbios musculoesqueléticos e dores induzidas por quimioterapia. Além disso, há evidências que sugerem um efeito dependente da dose, permitindo individualização terapêutica. Estudos também apontam que o uso de canabinoides pode reduzir o consumo de opioides em cenários de dor pós-operatória e crônica, com diminuições expressivas no uso de morfina e codeína quando combinados com THC. Outro aspecto relevante é a ausência de efeitos adversos comuns aos opioides, como depressão respiratória, náuseas e constipação (NIELSEN et al., 2017; SCHNEIDER-SMITH et al., 2020).

Esta característica posiciona os canabinoides como alternativa para o manejo prolongado da dor crônica, especialmente em populações vulneráveis ou com contraindicações ao uso de opioides. O tratamento com canabinoides demonstra impactos positivos abrangentes na qualidade de vida dos pacientes com dor crônica, embora ainda existam lacunas no conhecimento sobre alguns componentes. Estudos relatam melhorias nos domínios da qualidade de vida, como sono, humor, ansiedade e funcionamento físico com o uso de canabinoides, especialmente com produtos balanceados com THC:CBD (Aviram et al., 2021; Bort et al., 2024).

Entretanto, os mecanismos exatos dos canabinoides menores e sua contribuição para a analgesia não são claros, com alguns estudos em modelos animais mostrando falta de eficácia ou efeitos dependentes de outros fatores, como sexo e mecanismo causador da dor (Eeswara et al., 2023; Schwarz et al., 2024).

Dor neuropática crônica

A dor neuropática crônica é uma condição dolorosa complexa e muitas vezes refratária aos tratamentos convencionais. O reconhecimento de seu potencial não é recente; desde 2014, a Canadian Pain Society posiciona os canabinoides como uma opção de terceira linha para o tratamento de pacientes que não obtiveram resposta adequada com terapias tradicionais (DE MOULIN et al., 2014).

Estudos subsequentes reforçam essa perspectiva, como um estudo de 2022 que comparou doze fármacos utilizados no alívio da dor neuropática e destacou os canabinoides por sua relação risco-benefício favorável, perfil de segurança vantajoso e contribuições para a analgesia e melhoria da qualidade de vida (NUTT et al., 2022).

Uma revisão sistemática conduzida por Reechaye et al. (2024) analisou cinco ensaios randomizados e placebo-controlados, concluindo que os canabinoides podem proporcionar alívio da dor neuropática crônica. A conclusão foi que 33% dos pacientes tratados com canabinoides relataram alívio da dor, em comparação com apenas 15% no grupo placebo, segundo escala visual analógica.

De forma similar, Wong et al. (2020) afirmam que os canabinoides reduzem efetivamente a intensidade da dor em pacientes com condições crônicas não oncológicas, com eficácia semelhante tanto para dores neuropáticas quanto não neuropáticas. Intervenções com THC e combinações de THC/CBD melhoraram a intensidade da dor e foram mais propensas a alcançar uma redução de 30% na percepção dolorosa (SAINSBURY et al., 2021).

Além do alívio direto da dor, o tratamento com fitocannabinoides está associado a melhorias em outros aspectos da saúde do paciente. McParland et al. (2023) observaram que o uso de canabinoides se correlaciona com uma melhoria na qualidade do sono e uma redução nas pontuações diárias de dor em indivíduos com dor neuropática crônica. A escolha entre as formulações também é um fator relevante.



A maior parte dos estudo clínico utiliza THC isolado ou a combinação THC:CBD em doses iguais. No entanto, a associação de THC com CBD é frequentemente preferida por ser menos sujeita aos efeitos adversos que podem ocorrer com altas doses de THC isolado (CASEY; VAUGHAN, 2018).

Fibromialgia

Uma revisão sistemática conduzida por Strand et al. (2023) analisou quatro ensaios clínicos randomizados e cinco estudos observacionais, totalizando 564 pacientes, revelando evidências que suportam a redução da dor a curto prazo em pessoas com fibromialgia tratadas com Cannabis medicinal. Dos ensaios clínicos randomizados avaliados, apenas um demonstrou que os canabinoides não apresentaram efeito diferente do placebo nas respostas à dor, enquanto os demais evidenciaram benefícios significativos.

Embora em menor escala, Silva et al. (2023) conduziram estudo de coorte prospectivo com 10 pacientes do sexo feminino tratadas com formulações contendo CBD e THC, demonstrando redução significativa nas pontuações do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) de 77,26 para 52,40 pontos ($p < 0,05$) e diminuição da escala de dor de 7,60 para 4,70 pontos ($p < 0,05$).

De maneira consonante, no ano anterior, Hershkovich et al. (2022) avaliaram 30 mulheres com fibromialgia resistente ao tratamento utilizando o questionário World Health Organization Quality of Life Bref (WhoQoL-bref), observando após 30 dias de tratamento melhora significativa na qualidade de vida geral (1,97 pontos, $p < 0,01$), saúde geral (1,83 pontos, $p < 0,01$) e redução de 1,67 pontos na dor e desconforto ($p < 0,01$).

Estudos observacionais prospectivos de maior escala fornecem evidências similares sobre a eficácia clínica dos fitocanabinoides na fibromialgia. Sagy et al. (2019) conduziram o maior estudo prospectivo até o momento, acompanhando 367 pacientes com fibromialgia por seis meses, dos quais 301 (82,0%) eram mulheres com idade média de $52,9 \pm 15,1$ anos.

Os resultados demonstraram redução significativa da intensidade da dor (escala 0-10) de mediana 9,0 no baseline para 5,0 ($p < 0,001$), com 194 pacientes (81,1%) alcançando resposta terapêutica.

A taxa de resposta aos seis meses foi de 70,8%, com apenas 28 pacientes (7,6%) interrompendo o tratamento antes do seguimento de seis meses. Haroutounian et al. (2016) avaliaram 274 pacientes com dor crônica, incluindo casos de fibromialgia, demonstrando melhora significativa nos escores de sintomas dolorosos avaliados pelo Treatment Outcomes in Pain Survey (S-TOPS), com redução da pontuação de sintomas de dor de mediana 83,3 (IC 95% 79,2-87,5) para 75,0 (IC 95% 70,8-79,2) ($p < 0,001$). O estudo também evidenciou melhora nos escores de severidade da dor de 7,50 (IC 95% 6,75-7,75) para 6,25 (IC 95% 5,75-6,75) e nos escores de interferência da dor de 8,14 (IC 95% 7,28-8,43) para 6,71 (IC 95% 6,14-7,14), ambos com $p < 0,001$.

Adicionalmente, observou-se redução de 44% no consumo de opioides ($p < 0,001$), demonstrando o potencial dos fitocanabinoides como estratégia de redução de danos relacionados ao uso de analgésicos convencionais.

O perfil de segurança dos fitocanabinoides no tratamento da fibromialgia demonstra-se favorável, com predominância de efeitos adversos leves e transitórios. Silva et al. (2023) relataram que 71,4% dos participantes apresentaram efeitos adversos leves (em especial náuseas e sonolência no período inicial), uma incidência que apesar de muito alta em comparação a outros estudos semelhantes, os sintomas tiveram resolução completa sem necessidade de intervenções adicionais.

Sagy et al. (2019) documentaram em sua coorte de 367 pacientes que os efeitos adversos mais comuns foram leves e incluíram tontura (7,9%), boca seca (6,7%) e sintomas gastrointestinais (5,4%). Apenas 28 pacientes (7,6%) descontinuaram o tratamento antes dos seis meses de seguimento, indicando boa tolerabilidade geral.

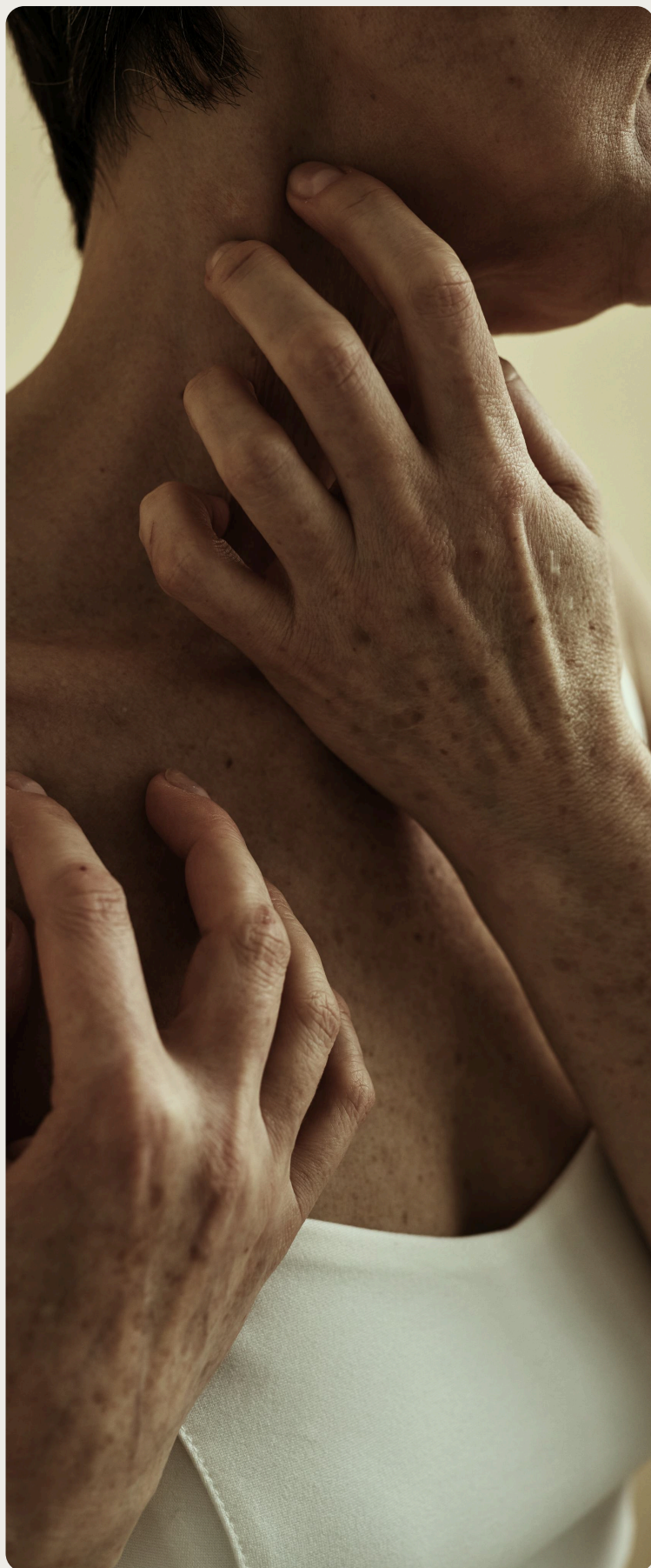
Hershkovich et al. (2022) observaram apenas dois casos de efeitos adversos graves que levaram à descontinuação do tratamento em sua coorte de 30 pacientes, representando taxa de descontinuação por eventos adversos graves de 6,7%.

Haroutounian et al. (2016) relataram que efeitos adversos graves levaram à descontinuação do tratamento em apenas dois pacientes de sua coorte de 274 indivíduos, demonstrando taxa de eventos adversos graves inferior a 1%. Strand et al. (2023) concluíram em sua revisão sistemática que a Cannabis medicinal aparenta ser uma alternativa segura para o tratamento da fibromialgia.

A análise de fatores preditivos de resposta terapêutica aos fitocanabinoides na fibromialgia revela características específicas que podem orientar a seleção de pacientes e otimização do tratamento.

Sagy et al. (2019) sugerem que pacientes mais jovens, com presença de espasticidade e menor apreensão sobre o tratamento apresentam maior probabilidade de resposta favorável. Silva et al. (2023) observaram melhora estatisticamente significativa nos sintomas de ansiedade e insônia ($p < 0,05$), além de redução significativa no uso de anti-inflamatórios não esteroidais e tendência à diminuição do consumo de opioides, indicando benefícios multidimensionais do tratamento.

Hershkovich et al. (2022) documentaram melhorias significativas nos domínios físico (1,5 pontos, $p < 0,01$) e psicológico (1,3 pontos, $p < 0,01$), com reduções específicas em fadiga (1,57 pontos, $p < 0,01$) e melhora nas atividades de vida diária (2,13 pontos, $p < 0,01$). Strand et al. (2023) enfatizam que, embora as evidências atuais sejam limitadas, a Cannabis medicinal representa uma alternativa promissora, especialmente considerando as limitações terapêuticas dos tratamentos convencionais em pacientes refratários ou com manifestações graves e muito limitantes.



Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma condição autoimune, inflamatória e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central, especialmente o cérebro, o nervo óptico e a medula espinhal, com risco estimado de um em 400 indivíduos, afetando predominantemente mulheres jovens (FILIPPI et al., 2018).

É considerada a principal causa de deficiência neurológica em indivíduos economicamente ativos nos países desenvolvidos e é clinicamente caracterizada por déficits neurológicos recorrentes ou progressivos relacionados à desmielinização do SNC. O padrão ouro atual de tratamento é, como em muitas doenças autoimunes, medicamentos imunomoduladores, chamados de drogas modificadoras de doença, que variam em seus perfis de segurança e eficácia, estando sua indicação relacionada ao grau de atividade da doença (MCGINLEY, 2021).

No entanto, muitos indivíduos frequentemente experimentam sintomas neurológicos como dor, espasticidade, tremor, espasmos musculares, distúrbios do sono, ataxia, distúrbios urinários, entre outros, mesmo recebendo um esquema de tratamento convencional de primeira linha (TAKEUCHI, 2022).

Um estudo pioneiro de Consroe et al. (1997) explorou a experiência do paciente com EM entrevistando uma amostra de 112 indivíduos.

A partir deste estudo, foi relatado que um terço dos pacientes com esclerose múltipla se automedicaram com Cannabis e perceberam um alívio significativo dos sintomas com frequência reduzida de surtos. Dado este achado anedótico intrigante, estudos de acompanhamento em animais procuraram avaliar se existia uma base molecular plausível para esta resposta.

Por sua vez, vários estudos pré-clínicos em roedores descobriram que a ação agonista do CBD no CB1R foi capaz de melhorar os sinais e sintomas de déficits neurológicos, como tremor e espasticidade, por meio da supressão da atividade microglial pró inflamatória e proliferação de células T (DE LAGO, 2012; REYNOSO-MORENO, 2021).

No contexto clínico, ensaios demonstraram que os canabinoides, particularmente fórmulas com composição 1:1 de THC:CBD, podem reduzir significativamente a espasticidade e a dor em pacientes com esclerose múltipla.

Uma revisão sistemática demonstrou uma evidência de qualidade moderada no que diz respeito à redução da gravidade da espasticidade em comparação com o placebo (em uma razão de 2,51), indicando um número substancial de pacientes relatando melhora (AMATYA, 2022). Além disso, os canabinoides têm sido associados à melhoria da qualidade do sono e à redução da rigidez muscular (RYKUCKA, 2024).

Uma revisão sistemática e metanálise conduzida por Azadvari et al. (2024) analisou 31 estudos, incluindo seis ensaios clínicos randomizados, revelando que um spray oral CBD:THC em proporções semelhantes foi o medicamento mais comumente utilizado para controle da espasticidade relacionada à esclerose múltipla.

A análise demonstrou diferença média padronizada (SMD) agrupada da Escala de Classificação Numérica (NRS) de -1,41 (IC 95%: -1,65, -1,17, $p < 0,001$) e SMD da Escala de Ashworth de -0,39 (IC 95%: -0,72, -0,06, $p = 0,005$), indicando eficácia significativa na redução da espasticidade.

Sacco et al. (2024) conduziram estudo multicêntrico com 95 pacientes, demonstrando redução significativa da pontuação mediana da Escala de Ashworth Modificada de 3,0 para 2,0 ($p < 0,001$) após 12 semanas de tratamento. O estudo também evidenciou melhora significativa nos escores de dor, função da marcha e sintomas urinários ($p < 0,001$ para todas as comparações).

Haddad et al. (2022) relataram em sua revisão que estudos clínicos demonstraram efeitos positivos dos canabinoides com diferentes vias de administração, incluindo spray oromucoso e forma oleosa oral, tendo como desfecho a redução da espasticidade, dor e melhora da qualidade de vida.

O perfil de segurança dos fitocanabinoides no tratamento dos sintomas da esclerose múltipla demonstra-se favorável, com predominância de efeitos adversos leves e bem tolerados. Sacco et al. (2024) observaram em seu estudo multicêntrico que 93,7% dos pacientes continuaram a usar o spray oral 1:1 após 12 semanas de tratamento, com dose média de seis sprays por dia, indicando excelente tolerabilidade. Os escores medianos de satisfação do tratamento (TsNRS) e tolerabilidade (tNRS) foram de 8/10 (IQR: 6–9) e 9/10 (IQR: 7–10), respectivamente, demonstrando alta aceitabilidade pelos pacientes.

Azadvari et al. (2024) destacaram que ensaios clínicos randomizados explorando a eficácia e segurança do nabiximols principalmente como terapia adjuvante em pacientes com esclerose múltipla relataram baixa descontinuação do medicamento devido a efeitos colaterais ou ineficácia (10%).

Em relação ao perfil do paciente com chance para melhor resposta clínica, Sacco et al. (2024) identificaram através de análise de regressão univariada que menor pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) estava associada ao status de respondedor ao tratamento (OR = 0,73, IC 95%: 0,57–0,92; p = 0,01), sugerindo que pacientes com menor grau de incapacidade apresentam maior probabilidade de resposta favorável.

O estudo demonstrou que 46 pacientes (48%) melhoraram pelo menos 30% na pontuação sNRS e foram classificados como respondedores ao tratamento, enquanto os 49 restantes (52%) foram classificados como não respondedores. Interessantemente, o uso concomitante de outros tratamentos farmacológicos para espasticidade, idade, sexo, duração da doença, uso concomitante de fisioterapia e uso de terapias modificadoras da doença não foram associados ao status de respondedor.

Haddad et al. (2022) destacaram que, embora vários estudos tenham investigado o efeito de extratos de Cannabis em tremor e ataxia, concluíram que os canabinoides são inúteis no tratamento desses sintomas específicos da esclerose múltipla.

Existem mais de 150 tipos de cefaleias, que, de modo geral, podem ser divididas em duas grandes categorias: cefaleias primárias e secundárias. As primárias representam 90% do total e são aquelas em que a cefaleia tem critérios e características comuns.

As secundárias são consequência de outra doença que envolve não só a dor de cabeça, mas também outros sintomas. De acordo com um estudo da Organização Mundial de Saúde (Global Burden of Disease Study 2015), a cefaleia é a sexta causa de incapacidade no mundo. E a enxaqueca é a terceira, em pessoas com menos de 50 anos. A sua elevada prevalência e incapacidade implicam em um aumento do custo financeiro com medicamentos e a saúde do paciente, assim como seu impacto do afastamento laborativo de pessoas economicamente ativas.

Diversos mecanismos explicam a relação entre cefaleias crônicas e o sistema endocanabinoide, elegendo-o como um alvo terapêutico. O SEC modula a dor inibindo a liberação de neurotransmissores por meio de um mecanismo retrógrado, que é particularmente relevante no sistema trigeminovascular, um ator chave na fisiopatologia da enxaqueca (ARAÚJO, 2023; GRECO; TASSORELLI, 2014).

A desregulação do SEC, como níveis reduzidos de AEA, tem sido associada à enxaqueca crônica, sugerindo que o aumento da sinalização endocanabinoide poderia aliviar a dor da enxaqueca (GRECO et al., 2018). Foi observado ainda que o CBD demonstrou efeitos analgésicos em modelos de enxaqueca modulando a transmissão nociceptiva e reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo envolvido na patogênese da enxaqueca (GRECO et al., 2023).

Diversos estudos sugerem eficácia dos fitocanabinoides no tratamento da cefaleia crônica e enxaqueca, tendo como limitação sendo na sua maioria estudos observacionais e retrospectivos.

Rhyne et al. (2016) conduziram estudo retrospectivo com 121 pacientes no Colorado utilizando Cannabis medicinal para enxaqueca, demonstrando que 103 pacientes (85,1%) experimentaram redução na frequência de enxaqueca ao longo de uma média de 21 meses.

Gibson et al. (2020) conduziram estudo transversal demonstrando que usuários de Cannabis relataram maior eficácia da Cannabis comparada a alguns outros analgésicos para alívio da enxaqueca. Aviram et al. (2020) observaram em estudo transversal com 145 pacientes que mais de 60% relataram redução a longo prazo na frequência de enxaqueca.

Um estudo do Registro Médico de Cannabis do Reino Unido observou melhorias significativas nas medidas de resultados relatadas por pacientes que fizeram uso de fórmulas derivadas de Cannabis, durante um período de seis meses (NICHOLAS et al., 2023), quando utilizados questionários como o Headache Impact Test-6 e o Migraine Disability Assessment.

Também existem evidências que sugerem que a combinação de CBD com THC pode aumentar a eficácia na redução da dor e frequência da enxaqueca crônica (CHAPMAN; SATRE, 2021). Lo Castro et al. (2022) destacaram em sua revisão narrativa que a Cannabis medicinal é frequentemente utilizada por pacientes com enxaqueca como tratamento de último recurso para automedicação.

Alguns estudos se debruçaram especificamente sobre o possível efeito terapêutico do THC e análogos nesse cenário, sendo que Lo Castro et al. (2022) documentaram que um análogo do THC, utilizado na dose de 5mg/dia por via oral, apresentou redução significativa na intensidade da dor e consumo de analgésicos comparado ao ibuprofeno, com efeitos colaterais leves.

Entretanto, um estudo retrospectivo sobre preparações orais de canabinoides, relatou uma redução modesta na intensidade da dor e na ingestão aguda de medicamentos entre pacientes com enxaqueca crônica, mas sem mudança significantemente estatística no número de dias de enxaqueca (BARALDI et al., 2022).

A variabilidade nas preparações de Cannabis, concentrações de canabinoides e vias de administração representa um desafio significativo para estabelecer protocolos terapêuticos padronizados.

As evidências científicas atuais sobre fitocannabinoides no tratamento da cefaleia crônica apresentam limitações metodológicas que devem ser levadas em consideração, pois restringem sua capacidade de generalização dos resultados. Lo Castro et al. (2022) destacaram que a maioria das evidências de suporte consiste em estudos retrospectivos, pesquisas online, séries de casos e relatos de caso, com pacientes utilizando diferentes preparações de Cannabis através de diferentes vias de administração.

Sherpa et al. (2022) identificaram em sua revisão sistemática que apenas nove estudos atenderam aos critérios de qualidade, com limitações incluindo ausência de grupos controle e possíveis vieses de amostragem. Cuttler et al. (2019) reconheceram como limitações de seu estudo a ausência de grupo controle e amostragem limitada, além da dependência de autorrelatos dos pacientes através de aplicativo móvel.

Lo Castro et al. (2022) enfatizaram que ensaios controlados por placebo adequados são necessários para estabelecer de forma definitiva em que momento e situações os canabinoides passam a ser uma opção a ser considerada no tratamento da enxaqueca, uma vez que os resultados nem sempre são concordantes, possivelmente refletindo as diferentes metodologias e amostras utilizadas e as diferentes populações analisadas.



Cefaleia crônica

Existem mais de 150 tipos de cefaleias, que, de modo geral, podem ser divididas em duas grandes categorias: cefaleias primárias e secundárias. As primárias representam 90% do total e são aquelas em que a cefaleia tem critérios e características comuns. As secundárias são consequência de outra doença que envolve não só a dor de cabeça, mas também outros sintomas.

De acordo com um estudo da Organização Mundial de Saúde (Global Burden of Disease Study 2015), a cefaleia é a sexta causa de incapacidade no mundo. E a enxaqueca é a terceira, em pessoas com menos de 50 anos.

A sua elevada prevalência e incapacidade implicam em um aumento do custo financeiro com medicamentos e a saúde do paciente, assim como seu impacto do afastamento laborativo de pessoas economicamente ativas.

Diversos mecanismos explicam a relação entre cefaleias crônicas e o sistema endocanabinoide, elegendo-o como um alvo terapêutico. O SEC modula a dor inibindo a liberação de neurotransmissores por meio de um mecanismo retrógrado, que é particularmente relevante no sistema trigeminovascular, um ator chave na fisiopatologia da enxaqueca (ARAÚJO, 2023; GRECO; TASSORELLI, 2014).

A desregulação do SEC, como níveis reduzidos de AEA, tem sido associada à enxaqueca crônica, sugerindo que o aumento da sinalização endocanabinoide poderia aliviar a dor da enxaqueca (GRECO et al., 2018). Foi observado ainda que o CBD demonstrou efeitos analgésicos em modelos de enxaqueca modulando a transmissão nociceptiva e reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo envolvido na patogênese da enxaqueca (GRECO et al., 2023).

Diversos estudos sugerem eficácia dos fitocanabinoides no tratamento da cefaleia crônica e enxaqueca, tendo como limitação sendo na sua maioria estudos observacionais e retrospectivos.

Rhyne et al. (2016) conduziram estudo retrospectivo com 121 pacientes no Colorado utilizando Cannabis medicinal para enxaqueca, demonstrando que 103 pacientes (85,1%) experimentaram redução na frequência de enxaqueca ao longo de uma média de 21 meses. Gibson et al. (2020) conduziram estudo transversal demonstrando que usuários de Cannabis relataram maior eficácia da Cannabis comparada a alguns outros analgésicos para alívio da enxaqueca. Aviram et al. (2020) observaram em estudo transversal com 145 pacientes que mais de 60% relataram redução a longo prazo na frequência de enxaqueca.

Um estudo do Registro Médico de Cannabis do Reino Unido observou melhorias significativas nas medidas de resultados relatadas por pacientes que fizeram uso de fórmulas derivadas de Cannabis, durante um período de seis meses (NICHOLAS et al., 2023), quando utilizados questionários como o Headache Impact Test-6 e o Migraine Disability Assessment.

Também existem evidências que sugerem que a combinação de CBD com THC pode aumentar a eficácia na redução da dor e frequência da enxaqueca crônica (CHAPMAN; SATRE, 2021). Lo Castro et al. (2022) destacaram em sua revisão narrativa que a Cannabis medicinal é frequentemente utilizada por pacientes com enxaqueca como tratamento de último recurso para automedicação.

Alguns estudos se debruçaram especificamente sobre o possível efeito terapêutico do THC e análogos nesse cenário, sendo que Lo Castro et al. (2022) documentaram que um análogo do THC, utilizado na dose de 5mg/dia por via oral, apresentou redução significativa na intensidade da dor e consumo de analgésicos comparado ao ibuprofeno, com efeitos colaterais leves.

Entretanto, um estudo retrospectivo sobre preparações orais de canabinoides, relatou uma redução modesta na intensidade da dor e na ingestão aguda de medicamentos entre pacientes com enxaqueca crônica, mas sem mudança significativamente estatística no número de dias de enxaqueca (BARALDI et al., 2022). A variabilidade nas preparações de Cannabis, concentrações de canabinoides e vias de administração representa um desafio significativo para estabelecer protocolos terapêuticos padronizados.

As evidências científicas atuais sobre fitocannabinoides no tratamento da cefaleia crônica apresentam limitações metodológicas que devem ser levadas em consideração, pois restringem sua capacidade de generalização dos resultados. Lo Castro et al. (2022) destacaram que a maioria das evidências de suporte consiste em estudos retrospectivos, pesquisas online, séries de casos e relatos de caso, com pacientes utilizando diferentes preparações de Cannabis através de diferentes vias de administração.

Sherpa et al. (2022) identificaram em sua revisão sistemática que apenas nove estudos atenderam aos critérios de qualidade, com limitações incluindo ausência de grupos controle e possíveis vieses de amostragem.

Cuttler et al. (2019) reconheceram como limitações de seu estudo a ausência de grupo controle e amostragem limitada, além da dependência de autorrelatos dos pacientes através de aplicativo móvel.

Lo Castro et al. (2022) enfatizaram que ensaios controlados por placebo adequados são necessários para estabelecer de forma definitiva em que momento e situações os cannabinoides passam a ser uma opção a ser considerada no tratamento da enxaqueca, uma vez que os resultados nem sempre são concordantes, possivelmente refletindo as diferentes metodologias e amostras utilizadas e as diferentes populações analisadas.





Fluxograma

Com base na revisão da literatura disponível, elaboramos um fluxograma com uma sugestão de como abordar o paciente com dor crônica, dos fatores de exclusão (contraindicações) à escolha da classe de produtos e doses iniciais.

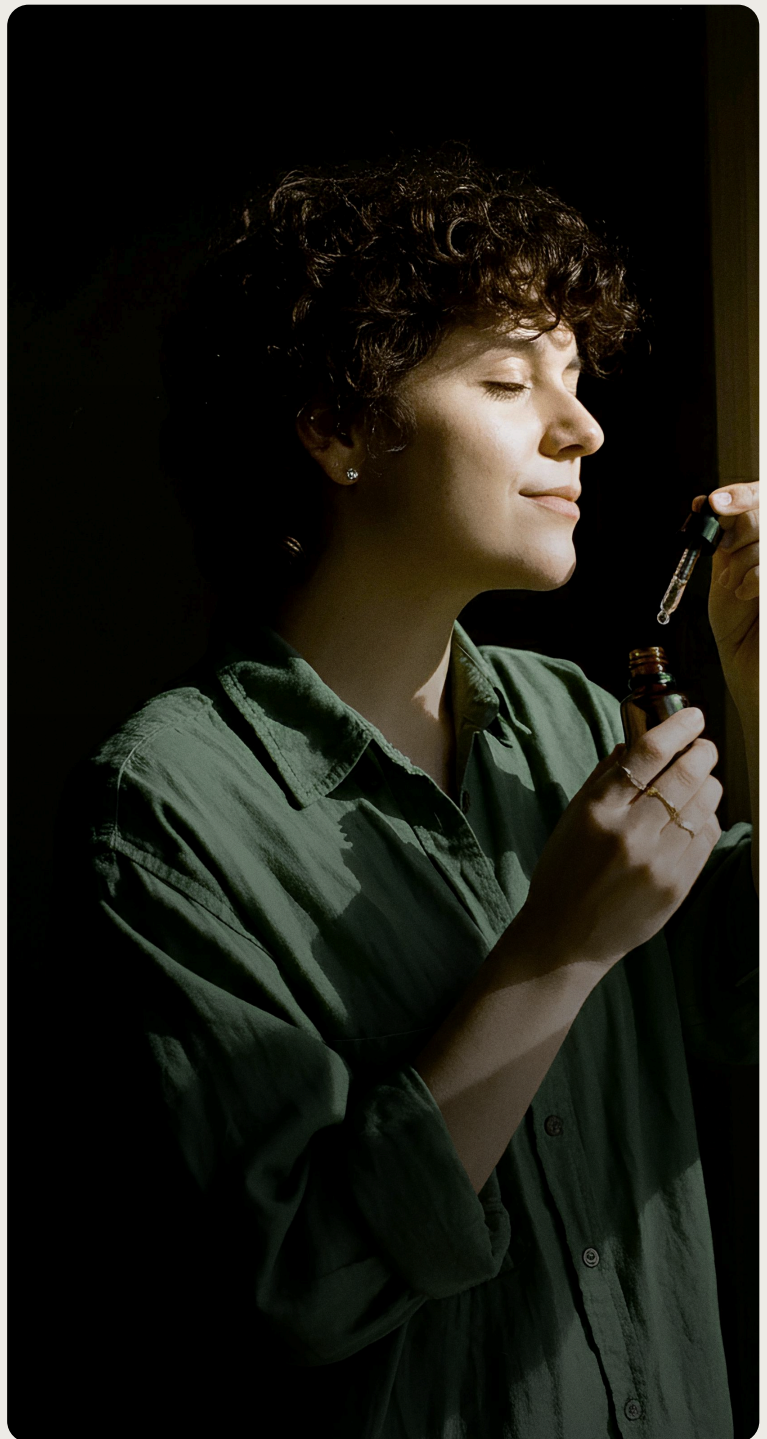
Além disso, incluímos uma sugestão de follow-up para titulação das doses e consultas de retorno. Este fluxograma pode ser encontrado no Anexo I deste material, dentro da sessão Material Complementar.

Conclusão

Os fitocanabinoides vêm sendo cada vez mais reconhecidos como uma alternativa eficaz no manejo da dor crônica. Quando utilizados em combinação com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides, os canabinoides potencializam os efeitos analgésicos, proporcionando um efeito sinérgico que melhora o controle da dor. Estudos demonstram a eficácia dos canabinoides no tratamento de diversas condições dolorosas, como dores neuropáticas, incluindo aquelas relacionadas à quimioterapia, além de dores crônicas oncológicas e não oncológicas. Eles também são eficazes no manejo de dores de origem central, esclerose múltipla e lesões medulares, além de condições como fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatoide e dor lombar musculoesquelética.

Uma das vantagens observadas no uso de fitocanabinoides é sua capacidade de reduzir o uso de opioides, o que contribui para diminuir a dependência e os efeitos adversos associados a esses medicamentos. Além disso, o uso prolongado de canabinoides não parece induzir tolerância, o que significa que não há necessidade de aumentar as doses ao longo do tempo para manter o efeito analgésico. A combinação de CBD com THC, também conhecida como "efeito Entourage", tem se mostrado particularmente eficaz no manejo da dor crônica, promovendo benefícios adicionais, como a melhora da insônia, ansiedade, humor e relaxamento muscular, impactando positivamente a qualidade de vida dos pacientes.

Pacientes com dor crônica frequentemente apresentam comorbidades, o que torna seu manejo clínico ainda mais desafiador. Nesse contexto, os canabinoides surgem como uma possibilidade terapêutica com impacto positivo não apenas no alívio da dor, mas também em sintomas relacionados, como distúrbios do sono, ansiedade e alterações de humor.



A literatura sugere que o uso de fitocanabinoides pode melhorar a percepção global de saúde dos pacientes, oferecendo um tratamento mais abrangente para os sintomas que comumente acompanham a dor crônica, algo especialmente relevante em indivíduos que não respondem bem a terapias convencionais.

Quando bem manejados, os fitocanabinoides podem oferecer uma melhora substancial na qualidade de vida de pacientes com dor crônica, apresentando-se como uma ferramenta útil no arsenal terapêutico médico.

Referências Bibliográficas

AGUIAR, Débora et al. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *Brazilian Journal of Pain*, [S. l.], 2021. DOI: 10.5935/2595-0118.20210041.

AMATYA, Bhasker; KHAN, Fary. Are cannabis and cannabinoids effective for symptomatic treatment in people with multiple sclerosis?—A Cochrane Review summary with commentary. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, p. 10.1097, 2022.

AMIN, M. R.; ALI, D. W. *Pharmacology of medical cannabis* (1 ed.). Recent advances in cannabinoid physiology and pathology. Springer, 2019.

ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean Francois; GUERRIERO, Gea. Cannabis sativa: The plant of the Thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, v. 7, n. FEB2016, p. 19, 2016. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019.

ANTONIOU, T.; JUURLINK, D. N. The pharmacology of cannabis. *CMAJ*, v. 192, n. 12, p. E306–E310, 2020.
ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, L. L. N. The cannabinoids mechanism of action: an overview. *BrJP*, 2023.

AVIRAM, J. et al. Migraine frequency decrease following prolonged medical cannabis treatment: A cross-sectional study. *Brain Sciences*, v. 10, n. 6, p. 360, 2020.

AZADVARI, M. et al. Cannabinoids for spasticity in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, v. 10, n. 4, p. 1–11, 2024.

BALACHANDRAN, P. et al. Cannabis for cancer: a critical review of its therapeutic potential for cancer pain relief and beyond. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 627957, 2021.

BARALDI, C. et al. Oral cannabinoid preparations for the treatment of chronic migraine: a retrospective study. *Pain Medicine*, v. 23, n. 2, p. 396–402, 2022.

BERGAMASCHI, Mateus; QUEIROZ, Regina; ZUARDI, Antonio; CRIPPA, Jose. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, v. 6, n. 4, p. 237–249, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>.

BOSSONG, M. G.; NIESINK, R. J. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, v. 92, n. 3, p. 370–385, 2010.

CASEY, Sherelle L.; VAUGHAN, Christopher W. Plant-based cannabinoids for the treatment of chronic neuropathic pain. *Medicines*, v. 5, n. 3, p. 67, 2018.

CHAPMAN, Blake; SATRE, Thomas J. Does cannabidiol (CBD) oil decrease the frequency and severity of chronic headaches?. *Evidence-Based Practice*, v. 24, n. 7, p. 25, 2021.

CHHABRA, M. et al. A multi-centre, tolerability study of a cannabidiol-enriched Cannabis Herbal Extract for chronic headaches in adolescents: The CAN-CHA protocol. *PLOS ONE*, v. 19, n. 9, p. e0290185, 2024.

CHRISTENSEN, C. et al. Decoding the postulated entourage effect of medicinal cannabis: what it is and what it isn't. *Biomedicines*, v. 11, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11082323.

CONSROE, P. et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, v. 38, n. 1, p. 44-48, 1997.

COURTS, J. et al. Signs and symptoms associated with synthetic cannabinoid toxicity: systematic review. *Australasian Psychiatry*, v. 24, n. 6, p. 598-601, 2016.

COX, J. W.; CHHABRA, R. S.; MAHADEVAN, S. Cannabis use disorder in medical settings: optimizing patient management. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 6, p. 796, 2019.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831863/>.

CUTTLE, C. et al. Short- and long-term effects of cannabis on headache and migraine. *Journal of Pain*, v. 21, n. 5-6, p. 722-730, 2019.

DE LAGO, E. et al. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB1 receptor-mediated anti inflammatory effects. *Neuropharmacology*, v. 63, n. 5, p. 653-662, 2012.

DE MOULIN, D. et al. Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*, [S. l.], v. 19, n. 6, p. 328-335, 2014. DOI: 10.1155/2014/754693. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2014/754693/>

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

ELSOHLY, M.; GUL, W. Constituents of Cannabis sativa. *Handbook of Cannabis*, v. 3, n. 1093, p. 187-188, 2014. FILIPPI, M. et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, p. 43, 2018.

FITZCHARLES, Mary-Ann et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, v. 397, n. 10289, p. 2098-2110, 2021.

GEFFREY, A. L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, v. 56, n. 8, p. 1246-1251, 2015.

GIBSON, L. P. et al. Experience of migraine, its severity, and perceived efficacy of treatments among cannabis users. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 51, p. 102442, 2020.

GLASS, M.; FELDER, C. C. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *Journal of Neuroscience*, v. 17, n. 14, p. 5327-5333, 1997.

GONÇALVES, E. et al. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules*, v. 25, n. 7, p. 1567, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25071567>.

GRECO, Rosaria et al. Characterization of the biochemical and behavioral effects of cannabidiol: implications for migraine. *Journal of Headache and Pain*, v. 24, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s10194-023-01589-y.

GRECO, Rosaria et al. Endocannabinoid system and migraine pain: an update. *Frontiers in Neuroscience*, v. 12, p. 172, 2018. DOI: 10.3389/FNINS.2018.00172.

GRECO, Rosaria; TASSORELLI, Cristina. Endocannabinoids and migraine. In: *Handbook of Migraine*, p. 173–189, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-417041-4.00007-2.

HADDAD, F.; DOKMAK, G.; KARAMAN, R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis Related Symptoms. *Life*, v. 12, n. 5, p. 682, 2022.

HAROUTOUNIAN, S. et al. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality of Life Outcomes in Chronic Pain: a Prospective Open-label Study. *The Clinical Journal of Pain*, v. 32, n. 12, p. 1036–1043, 2016.

HAROUTOUNIAN, Simon et al. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clinical Journal of Pain*, 2016. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000364.

HEALTH CANADA. Information for Health Care Professionals: Cannabis and the cannabinoids. Health Canada, 2018.

HERSHKOVICH, O. et al. The role of cannabis in treatment-resistant fibromyalgia women. *Pain Practice*, v. 23, n. 2, p. 180–184, 2022.

HOWLETT, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 54, n. 2, p. 161–202, 2002.

HUI-CHEN, L.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2021. DOI: 10.1016/J.BPSC.2020.07.016.

HUTCHINGS, D. E.; MARTIN, B. R.; GAMAGARIS, Z. Plasma concentrations of delta 9-THC in pregnant mice and fetal mice. *Life Sciences*, v. 44, n. 11, p. 697–701, 1989.

KELSEY, G. et al. Cannabinoid CB2 receptors in primary sensory neurons are implicated in CB2 agonist-mediated suppression of paclitaxel-induced neuropathic nociception and sexually-dimorphic sparing of morphine tolerance. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.03.05.583426.

LEE, Michael et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*, [S. l.], v. 154, n. 1, p. 124–134, 2013. DOI: 10.1016/J.PAIN.2012.09.017.

LEINO, A. D. et al. Clinical pharmacokinetics of cannabidiol in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, v. 60, n. 10, p. 2086–2090, 2019.

LO CASTRO, F. et al. Clinical Evidence of Cannabinoids in Migraine: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6, p. 1479, 2022.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516–525, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.

MA, Ying et al. Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry*, v. 21, p. 1–11, 2021.

MACCALLUM, Caroline A.; RUSSO, Ethan B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, v. 49, p. 12–19, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29307505>.

MATSUDA, L. A. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, v. 346, n. 6284, p. 561-564, 1990.

MATIAS, I.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *International Journal of Obesity*, v. 30, n. 1, p. S7-S12, 2006.

MCGINLEY, Marisa P.; GOLDSCHMIDT, Carolyn H.; RAE-GRANT, Alexander D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama*, v. 325, n. 8, p. 765-779, 2021.

MCPARLAND, Aidan Leonard et al. Evaluating the impact of cannabinoids on sleep health and pain in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, v. 48, n. 4, p. 180-190, 2023.

MEMEDOVICH, K. A. et al. The adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ Open*, v. 6, n. 3, p. E339-E346, 2018.

MLOST, Jakub; BRYK, Marta; STAROWICZ, Katarzyna. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 21, n. 22, p. 8870, 2020. DOI: 10.3390/ijms21228870.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES et al. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. 2017.

NICHOLAS, Martha et al. UK medical cannabis registry: assessment of clinical outcomes in patients with headache disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 23, n. 1, p. 85-96, 2023.

NICHOLS, James M.; KAPLAN, Barbara L. F. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 5, n. 1, p. 12-31, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>.

NIELSEN, Suzanne et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 9, p. 1752-1765, 2017.

NUTT, David J. et al. A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and Cannabis-Based Medical Products. *Cannabis and Cannabinoid Research*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 482-500, 2022.

O'SULLIVAN, S. E. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 152, n. 5, p. 576-582, 2007.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 8, n. 1, p. 87-102, 1999.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997.

PERTWEE, R. G. The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In: DI MARZO, V. (Ed.), *Cannabinoids*. Springer, New York, p. 32-83, 2004.

MATSUDA, L. A. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, v. 346, n. 6284, p. 561-564, 1990.

MATIAS, I.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *International Journal of Obesity*, v. 30, n. 1, p. S7-S12, 2006.

MCGINLEY, Marisa P.; GOLDSCHMIDT, Carolyn H.; RAE-GRANT, Alexander D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama*, v. 325, n. 8, p. 765-779, 2021.

MCPARLAND, Aidan Leonard et al. Evaluating the impact of cannabinoids on sleep health and pain in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, v. 48, n. 4, p. 180-190, 2023.

MEMEDOVICH, K. A. et al. The adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ Open*, v. 6, n. 3, p. E339-E346, 2018.

MLOST, Jakub; BRYK, Marta; STAROWICZ, Katarzyna. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 21, n. 22, p. 8870, 2020. DOI: 10.3390/ijms21228870.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES et al. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. 2017.

NICHOLAS, Martha et al. UK medical cannabis registry: assessment of clinical outcomes in patients with headache disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 23, n. 1, p. 85-96, 2023.

NICHOLS, James M.; KAPLAN, Barbara L. F. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 5, n. 1, p. 12-31, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>.

NIELSEN, Suzanne et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 9, p. 1752-1765, 2017.

NUTT, David J. et al. A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and Cannabis-Based Medical Products. *Cannabis and Cannabinoid Research*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 482-500, 2022.

O'SULLIVAN, S. E. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 152, n. 5, p. 576-582, 2007.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 8, n. 1, p. 87-102, 1999.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997.

PERTWEE, R. G. The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In: DI MARZO, V. (Ed.), *Cannabinoids*. Springer, New York, p. 32-83, 2004.

- PERTWEE, R. G. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *The AAPS Journal*, v. 7, n. 3, p. E625–E654, 2005.
- PERTWEE, R. G. Pharmacological actions of cannabinoids. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 168, p. 1–51, Springer, Berlin, Heidelberg, 2005.
- PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 4, n. 11, p. 873–884, 2003.
- REECHAYE, Driti et al. Cannabinoids as a natural alternative for the management of neuropathic pain: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Cureus*, v. 16, n. 9, 2024.
- REYNOSO-MORENO, I et al. Selective Endocannabinoid Reuptake Inhibitor WOBE437 Reduces Disease Progression in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *ACS Pharmacology & Translational Science*, v. 4, n. 1, p. 23–34, 2021.
- RHYNE, D. N. et al. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy*, v. 36, n. 5, p. 505–510, 2016.
- ROBIN, S.; DODD, S. The Endocannabinoid System. 2023. DOI: 10.1002/9781119862611.ch9.
- ROCHA, E. D. et al. Qualitative terpene profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes. *Rodriguésia*, v. 71, p. e01192019, 2020.
- ROGERS, Andrew H. et al. Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: the role of anxiety sensitivity. *The Clinical Journal of Pain*, v. 36, n. 11, p. 862–867, 2020.
- ROSS, R. A. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 140, n. 5, p. 790–801, 2003.
- RYBERG, E. et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, v. 152, n. 7, p. 1092–1101, 2007.
- RYKUCKA, Aleksandra et al. Exploring the efficacy of cannabinoids in the management of multiple sclerosis. *Journal of Education, Health and Sport*, v. 74, p. 52563–52563, 2024. DOI: 10.12775/jehs.2024.74.52563.
- SACCO, R. et al. Effectiveness, Safety and Patients' Satisfaction of Nabiximols (Sativex®) on Multiple Sclerosis Spasticity and Related Symptoms in a Swiss Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 10, p. 2907, 2024.
- SAGY, I. et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 6, p. 807, 2019.
- SAINSBURY, Bradley 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, 2021.
- SCHNEIDER-SMITH, Elisabeth et al. Matched pilot study examining cannabis-based dronabinol for acute pain following traumatic injury. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, v. 5, n. 1, p. e000391, 2020.

SHERPA, M. L. et al. Efficacy and Safety of Medical Marijuana in Migraine Headache: A Systematic Review. *Cureus*, v. 14, n. 12, p. e32622, 2022.

SILVA, L. M. et al. Cannabis medicinal na fibromialgia: um estudo de coorte para uma alternativa promissora. *Revista Neurociências*, v. 31, p. 1-17, 2023.

SINGHAL, Kritika et al. Do patients of chronic low back pain have psychological comorbidities?. *Avicenna Journal of Medicine*, v. 11, n. 03, p. 145-151, 2021.

STAROWICZ, Katarzyna; FINN, David P. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. Em: *Advances in Pharmacology*. [s.l.] : Academic Press, 2017. v. 80p. 437- 475. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.05.003.
STRAND, N. H. et al. Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Biomedicines*, v. 11, n. 6, p. 1621, 2023.

TAKEUCHI, H. Therapeutic strategy for multiple sclerosis resistant to standard treatment: refractory MS. *Brain and Nerve*, v. 74, n. 5, p. 485-489, 2022. DOI: 10.11477/mf.1416202069.

TORRES, Juliana L. et al. Chronic pain is associated with increased health care use among community-dwelling older adults in Brazil: the Pain in the Elderly (PAINEL) Study. *Family Practice*, v. 36, n. 5, p. 594-599, 2019.

UEBERALL, Michael A. et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of nabiximols (THC: CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: retrospective analysis of the German pain e-registry. *Journal of Pain Research*, p. 267-286, 2022.

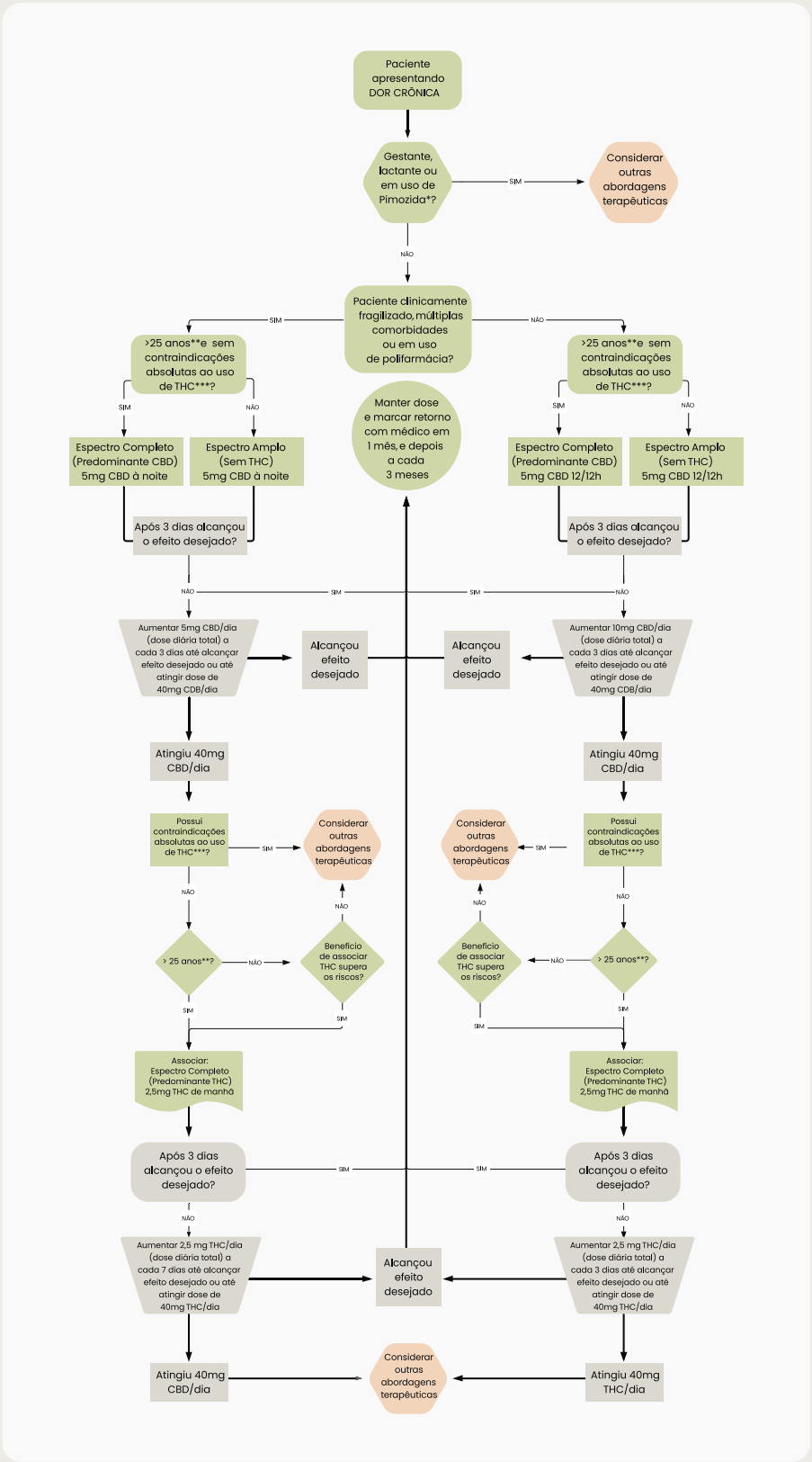
WHITING, Penny F. et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta analysis. *Jama*, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

WONG, Stanley Sau Ching; CHAN, Wing Shing; CHEUNG, Chi Wai. Analgesic effects of cannabinoids for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 15, n. 4, p. 801-829, 2020.

YOO, Yeong-Min; KIM, Kyung-Hoon. Current understanding of nociplastic pain. *The Korean Journal of Pain*, v. 37, n. 2, p. 107-118, 2024.

Anexo I

Fluxograma para tratamento de dor crônica com Cannabis Medicinal



Disclaimer

As informações contidas nesta apresentação, ou documento ligado à apresentação, são apenas para fins didáticos e demonstrativos, não sendo, de qualquer forma e em qualquer hipótese, um substituto para a devida análise e aconselhamento médico ou de profissionais de saúde.



Nenhum conselho ou endosso

Este documento contém informações gerais sobre condições e tratamentos médicos. A informação não é um conselho e não deve ser tratada como tal. Nenhum endosso de tratamentos ou medicamentos está implícito.

Assistência profissional

O uso das medicações está condicionado à avaliação médica através de anamnese, exame físico e exames complementares, quando necessário. Não se deve utilizar as informações deste documento como uma alternativa ao devido aconselhamento médico.

Limitação de garantias

As informações médicas neste documento são fornecidas “no estado em que se encontram”, sem quaisquer representações ou garantias, expressas ou implícitas. A Cannect não faz representações ou garantias em relação às informações médicas neste documento.

Responsabilidade

Nada neste aviso de responsabilidade médica limitará qualquer uma das nossas responsabilidades de qualquer forma que não esteja permitido de acordo com a lei aplicável ou excluir qualquer uma das nossas responsabilidades que não podem ser excluídas de acordo com a legislação aplicável.

Uma vida melhor

Com a cannabis medicinal



Descubra uma nova forma de se cuidar
com o poder da cannabis medicinal.

Saúde como deve ser, para você.

Acesse connect.life