



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUIZA CARLA DE MEDEIROS GÓIS

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA COM CANNABIS
MEDICINAL

Cajazeiras, PB

2019

LUIZA CARLA DE MEDEIROS GÓIS

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA COM CANNABIS
MEDICINAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina, área da saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para a obtenção do diploma de graduação em Medicina.

Orientador: MARIA DO CARMO DE ALUSTAU FERNANDES

Cajazeiras, PB

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764
Cajazeiras - Paraíba

G531a Góis, Luiza Carla de Medeiros.
Atualizações no tratamento da dor crônica com cannabis medicinal /
Luiza Carla de Medeiros Góis. - Cajazeiras, 2019.
35f.: il.
Bibliografia.

Orientadora: Profa. Maria do Carmo de Alustau Fernandes.
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2019.

1. Dor crônica. 2. Cannabis medicinal. I. Fernandes, Maria do Carmo
de Alustau. II. Universidade Federal de Campina Grande. III. Centro de
Formação de Professores. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU - 616.8-009.7

LUIZA CARLA DE MEDEIROS GÓIS

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA COM CANNABIS
MEDICINAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina, área da saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para a obtenção do diploma de graduação em Medicina.

João Pessoa, PB, 06 de novembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Maria do Carmo de Alustau Fernandes

Prof. Maria do Carmo de Alustau Fernandes

Universidade Federal de Campina Grande

Maria Berenice Gomes Nascimento

Prof. Maria Berenice Gomes Nascimento

Universidade Federal de Campina Grande

Olga Feitosa Braga Teixeira

Prof. Olga Feitosa Braga Teixeira

Universidade Federal de Campina Grande

Dedico este trabalho, primeiramente, aos meus pais, Luiz Carlos e Francisca, que lutaram ao meu lado para essa conquista. Sem eles, nada disso seria possível. E à minha amiga, Larissa Edna, minha fonte de inspiração para dedicação ao tema.

AGRADECIMENTOS

Gratidão à todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram, apoiaram e estiveram comigo ao longo desses 6 anos de grande crescimento, não apenas, profissional.

Agradeço, primeiro, à Deus. Pela Sua presença em minha vida das diversas formas. Obrigada, Senhor, por Tua companhia.

À minha família, meu pai Luiz Carlos de Góis, de quem herdei muito mais do que o nome e a quem eu admiro e amo profundamente. À minha mãe, a melhor de todas, Francisca Garcia de M. Góis, por todo amor e cuidado durante minha vida inteira. Aos meus irmãos, Samuel Ricardo e Olga Maria. Com quem compartilho lembranças únicas, uma infância cheia de risadas, além de amor e carinho que vão além dos laços sanguíneos.

Aos meus sobrinhos, Victor, Ana Vitória e Sofia, que são para mim fontes de renovação de energia. Obrigada por encherem a casa e nossos corações.

Aos demais familiares, tios, tias e primos, sempre presentes na minha vida, torcem por mim e vibram com minhas vitórias. Obrigada!

À Angélica Rabelo, por todas as vezes que me deu força para continuar, por compartilhar Lola, pela certeza de uma irmandade para vida. Obrigada.

Às amigas que construí no decorrer do curso, em especial às de Cajazeiras, que por vezes fizeram papel de família, minha eterna gratidão e carinho. Em especial, à Karla Suellén, com quem compartilhei todos os trancos da vida cajazeirense.

Aos mestres, que ensinaram muito além de Medicina. Às novas amigas, proporcionadas pela UFPB, as quais me fizeram sentir em casa; aos médicos preceptores generosos e residentes empenhados. Obrigada pelos ensinamentos e exemplos.

Por fim, à minha orientadora Maria do Carmo de Alustau, a quem admiro como profissional e pessoa.

Muito obrigada!

"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana." (Carl G. Jung)

RESUMO

A dor crônica se configura como uma problemática atual de difícil manejo. A terapêutica deve ser multimodal idealmente, abrangendo remédios antidepressivos e anticonvulsivantes, modalidades físicas como uma unidade de estimulação elétrica transcutânea do nervo e psicoterapia. Todavia, a literatura e a prática médica nos dá como evidência a recorrente falha no controle da dor, dentro do aporte tradicional de medicações preconizadas. Assim, objetivou-se verificar quais evidências existem na literatura sobre os benefícios e/ou malefícios da prática de uso de cannabis medicinal para esta patologia, visto toda a descoberta da atuação do sistema endocanabinoide da modulação de várias funções orgânicas entre elas, a dor, sendo ele o foco de atuação desta droga. Foi realizado uma revisão de literatura integrativa. Utilizadas as bases de dados LILACS e PUBMED onde foram selecionadas publicações nos seguintes idiomas: inglês, português e espanhol, entre os anos de 2009 até 2019, com os seguintes descritores, nas três línguas: "dor crônica" e "cannabis medicinal". Foi encontrado um total de 28 artigos. A conclusão deste estudo, deixou evidente a redução dos níveis algícos com a cannabis medicinal, todavia, a medicação seria de segunda escolha. É necessário controle rígido na prescrição, protocolos bem definidos e maiores estudos para confecção destes protocolos, averiguando também a segurança do remédio à longo prazo.

Palavras-chave: Dor crônica. Cannabis medicinal.

ABSTRACT

Chronic pain is a current problem that is difficult to handle. Therapy should ideally be multimodal, encompassing antidepressant and anticonvulsant drugs, physical modalities such as a transcutaneous electrical nerve stimulation unit, and psychotherapy. However, the literature and medical practice give us evidence of the recurrent failure to control pain within the traditional supply of recommended medications. Thus, the objective was to verify what evidence exists in the literature about the benefits and / or harms of the practice of medical cannabis use for this pathology, considering the discovery of the endocannabinoid system and its modulation about organ functions, like pain, it is the focus drug action. An integrative literature review was performed. LILACS and PUBMED databases were used, where publications were selected in the following languages: English, Portuguese and Spanish, from 2009 to 2019, with the following descriptors, in the three languages: "chronic pain" and "medical cannabis". A total of 28 articles were found. The conclusion of this study made evident the reduction in pain levels with medicinal cannabis, however, the medication would be of second choice. Rigid prescribing control, well-defined protocols, and larger studies are needed to make these protocols, as well as to ascertain the long-term safety of the drug.

Keywords: Chronic pain. Medicinal cannabis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Diagrama 1 - Seleção de artigos	20
Tabela 1 - Resultado da pesquisa integrativa em base de dados Lilacs e Pubmed.....	21
Gráfico 1 - Resultados de tipos de estudo	24
Gráfico 2 - Evidências	25
Quadro 1 - Formas de prescrições do cannabis	27
Quadro 2 - Protocolo de seleção de artigos	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MC	Cannabis Medicina
THC	tetrahydrocannabinol
CBD	Canabidiol
CBN	Canabinoide
AINES	Anti-inflamatório não esteroideal
OMS	Organização Mundial de Saúde
LSD	lysergic acid diethylamide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	121
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICO-METODOLÓGICA Erro! Indicador não definido. 7	
4	QUESTÃO NORTEADORA	198
5	MÉTODO Erro! Indicador não definido. 8	
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
7.1	DOR CRÔNICA E O CANNABIS.....	275
7.2	SEGURANÇA E ABUSO	286
8	CONCLUSÃO.....	309
	ANEXO A — Protocolo para a seleção de artigos para revisão integrativa..	386

1. INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain - IASP) como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial de tecidos, ou descrita em termos de tais lesões”. (KOPF; PATEL, 2010) Queixas de dores estão entre as principais causas de busca por atendimento médico; dessa maneira, a diferenciação entre dor aguda e crônica é a primeira investigação necessária para a condução do quadro algico. Consideramos dor crônica a queixa que se apresenta por mais de 3 meses de ocorrência do agravo, podendo ser contínua ou recorrente. Embora, para fins de pesquisas dores crônicas são as que cursam com, pelo menos, seis meses. (GUZZO, 2018; VASCONCELOS; ARAÚJO, 2018; DELLAROZA et al., 2008)

A dor crônica pode ser descrita por três diferentes mecanismos fisiopatológicos: dor nociceptiva, dor neuropática e dor mista. A dor nociceptiva está associada às lesões osteomusculares ou ligamentares e costumam responder bem à anti-inflamatórios não esteroides (AINE), enquanto que a dor neuropática tem relação íntima com lesão ou disfunção do sistema nervoso, responde fracamente à analgésicos e AINES. O terceiro mecanismo se faz de maneira mista, como diz seu nome, acometendo tanto nervos quanto estruturas osteomusculares; temos, por exemplo, a radiculopatia a qual se configura como uma dor crônica mista. (BRASIL, 2012) É importante perceber que a dor crônica deve ser interpretada como uma patologia em si, diferente do manejo da dor aguda, a qual nos sinaliza buscar alguma injúria ao organismo.

Essa doença traz impactos relevantes para a qualidade de vida do indivíduo, afetando-o em variados âmbitos, com consequências sérias para o desenvolvimento da sua capacidade funcional, seja laboral, social ou pessoal. Avalia-se que a dor crônica tenha prevalência em torno de 10,1 a 55,5% no mundo. Embora haja poucos estudos sobre o tema no Brasil, a estimativa é semelhante à mundial. (VASCONCELOS; ARAÚJO, 2018).

Por se tratar de um fenômeno multifatorial, devemos ter a perspectiva de tratamento multidisciplinar para cuidar desses pacientes, visto que, grande número de acometidos por dor crônica sofrem de depressão, assim como, apresentam melhora da dor sob atividade física regular, massoterapia e acupuntura (BRASIL, 2012). Contudo, o tratamento medicamentoso é essencial para redução dos níveis de dor, os quais podem ser incapacitantes e sem tratamento farmacológico se torna inviável a prática de tratamentos adjuvantes.

A terapêutica medicamentosa para dor crônica é classicamente proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela é composta de dois protocolos, a forma escalonada inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides (fracos e fortes) visando atuar em dores nociceptivas e mistas. Enquanto na presença de dor crônica neuropática, seguimos tradicionalmente com antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos, sendo os opióides reservados a dores a eles refratária. (BRASIL, 2012) Dessa maneira, na dor persistente de moderada a grave que prejudica a função, deve preconizar com o uso de opióides. São opióides toda substância, natural ou sintética, cuja ação analgésica se dá por meio da interação com os receptores opióides ($M\mu$, Delta e Kappa), sendo a morfina referência desses fármacos e tendo como antagonista a naloxona. (MARTINS et al., 2012)

Essas medicações são universalmente utilizadas no tratamento da dor oncológica e dor aguda intensa. Nas últimas décadas, a sua utilização para dor não oncológica crônica, a qual versa sobre 60% a 70% dos casos de dor crônica, tem aumentado consideravelmente, visto que muitas vezes não respondem bem analgesicamente à outras medicações. Dessa forma, os opioides se configuram excelentes analgésicos, fornecendo melhora nos níveis de dor. Todavia, o uso contínuo da medicação apresenta alto risco de tolerância que significa a necessidade de doses cada vez maiores para atingir o efeito analgésico inicial. Isso, aumenta exponencialmente as chances dos efeitos adversos surgirem, tais como náuseas, disfunção cognitiva, depressão respiratória, dependência química e consequente abuso da substância. (ABRAMS, 2016)

Assim sendo, fica evidente a necessidade de buscar alternativas medicamentosas para a dor crônica. Nesse contexto, no início da década de 90, a descoberta do sistema endocanabidioide e seus efeitos orgânicos na modulação da dor, em especial a dor crônica, representou uma fonte desconhecida de possibilidades para a produção de medicações as quais, teoricamente, possuiriam grande potencial de melhorar a qualidade de vida de indivíduos acometidos pela dor crônica. (AGUIAR, 2017)

A Cannabis sativa, planta da qual se derivam os canabinoides, vem sendo empregada em medicina há séculos. Na China, o uso da semente de cannabis em receitas é frequente, seja nas terapias ou na alimentação. A planta é conhecida como fonte de energia na cultura chinesa. A Cannabis apresenta, de modo geral, propriedades sedativas e ansiolíticas, no entanto, mesmo doses muito altas não são capazes de causar parada respiratória. Ela também produz uma leve euforia. Em doses elevadas o consumo de Cannabis pode produzir alteração da percepção do tempo, aumento da sensibilidade perceptual e mesmo alucinações, o que

aproxima a maconha dos alucinógenos clássicos (por exemplo: LSD, psilocibina, mescalina) (AGUIAR, 2017).

Quimicamente, há mais de 500 substâncias ativas na Cannabis, dentre elas mais de 100 canabinoides. Os quatro canabinóides mais abundantes são: o delta-9-tetra-hidrocanabinol (delta-9-THC), o canabinol (CBN) o canabidiol (CBD) e o delta-8-tetra-hidrocanabinol (delta-8-THC). O CBD (Canabidiol) e o THC (Tetraidrocanabinol) são os mais estudados. Foi descoberto que o CBD, não possui efeitos alucinógenos, não causa dependência química e possui efeito benéfico no tratamento de patologias como esclerose múltipla e principalmente as neurológicas refratárias que causam crises convulsivas. (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008)

Para tanto, a pesquisa, testes clínicos e desenvolvimentos de medicações com o produto base citado sofrem com muitas questões conflitantes, culturais e legais, as quais atravancam o desenvolvimento científico. Esses empecilhos se devem à presença na história da humanidade de uso de substâncias entorpecentes, por razões variadas, diversamente valoradas pelas sociedades em cada período histórico, podendo ser desde apenas usos recreativo, como questões religiosas e mesmo medicinais. Devido ao crescente abuso dessas substâncias entorpecentes no mundo, têm-se adotado posturas diversas para a proibição de certas substâncias psicoativas. Essa intervenção do estado teve origem no século XIX e se apoia em questões de saúde pública, destinadas à preservação da integridade coletiva, precavendo as pessoas de situações que podem colocar em risco a sua vida e sua integridade física. (CARLINI, 2006)

A proibição da Cannabis definiu o impedimento do cultivo, produção, exploração e uso em geral da planta. Teve início nos Estados Unidos da América e a política foi sendo difundida para outros países, baseado nos movimentos de Lei e de Ordem. (CARLINI, 2006) Na conjuntura atual, em decorrência das descobertas como as dos neuroreceptores canabidióides e evidências científicas de possibilidades terapêuticas em diversas patologias, o uso medicinal da cannabis já é fato em países da Europa e nos Estados Unidos. Porém, na realidade brasileira, fazer tratamentos com os princípios ativos da planta ainda enfrentam muitas dificuldades. Atualmente, a Anvisa permite a importação para o Brasil, mediante prescrição médica. Em 26 de setembro de 2019, a Comissão de Direitos Humanos acatou a sugestão legislativa a qual propõe norma legal para maconha medicinal. Em consequente, a matéria advirá a tramitar no Senado como um projeto de lei. (FERNANDES, 2019)

Dito isso, o objetivo do presente trabalho é avaliar, na literatura, as evidências positivas ou negativas da utilização do cannabis medicinal na dor crônica, além de promover uma reflexão crítica sobre aspectos conflituosos da utilização de derivados da cannabis no contexto medicinal; busca-se, em específico, observar a situação atual na literatura sobre o assunto, de forma a proporcionar a identificação e a estruturação da real situação acerca da utilização das substâncias descritas como alternativas para o tratamento da dor, bem como, explicitar os principais instrumentos usados para auxiliar na averiguação da eficiência da droga, apontando as evidências científicas sobre o tema.

A relevância do presente estudo constata-se na necessidade de esclarecer os principais pontos de concordância e discordância sobre a eficácia da terapêutica com os ativos da cannabis para a patologia especificada na atualidade, de modo que, para evidenciar a real estruturação do problema propõe-se a utilização das diversas ferramentas disponíveis na literatura temática. Assim, a proposta apresentada, permite ao leitor o entendimento da situação problema, o conhecimento básico dos principais instrumentos e embasamentos teóricos utilizados, bem como a visualização de sua utilização numa situação de experimento concreto.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O sistema endocanabinoide é formado pelos receptores canabinoides, pelos endocanabinoides, as enzimas metabolizadoras e pelo transportador membranar. Existem dois receptores canabinoides endógenos identificados, até o momento. Ambos receptores acoplados à proteína G e possuem 7 domínios transmembranares. Primeiramente, o receptor CB1 predominantemente localizado centralmente; posteriormente, o receptor CB2 predominantemente periférico, expresso principalmente pelas células do sistema imunológico. No decorrer das pesquisas, foi sendo obtidas maiores informações, as quais nos mostram que receptores CB1 também foram demonstrados em muitos órgãos e tecidos periféricos, tais como: células imunes, baço, supra-renais, gânglios simpáticos, pâncreas, pele, coração, vasos sanguíneos, pulmão, trato urogenital e trato gastrointestinal. (MUÑOZ, 2015; UTOMO et al., 2017)

Os receptores CB1 estão concentrados majoritariamente nos gânglios da base, na camada molecular cerebelar e em certas partes do hipocampo, camadas I e IV do córtex cerebral. Há alguns poucos no hipotálamo, tronco de cerebral e medula espinhal. Do mesmo modo, foram encontrados no nível periférico, no baço, amígdalas, coração, próstata, útero, ovário e no nível pré-sináptico nos terminais nervosos simpáticos. Apenas a ativação do receptor CB1 - não do receptor CB2 - leva a efeitos psicotrópicos bem conhecidos. Os receptores CB2 são achados principalmente no baço, amígdalas e diferentes células do sistema imunológico. Existem evidências de outros receptores canabinoides, como o GPR55, presentes no núcleo caudado e no putâmen. (MUÑOZ, 2015; GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012)

Esses receptores podem ser estimulados por componentes chamados endocanabinoides, produzidos naturalmente pelo corpo, como a anandamida (ananda em sânscrito quer dizer alegria), ao ingerir fitocanabinoides de plantas como o tetraidrocanabinol (THC), o composto mais conhecido e psicoativo da maconha, ou ao ingerir canabinoides sintéticos feitos em laboratório. (GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012) O modelo chave e fechadura, é o teoricamente descrito para o funcionamento dos neurotransmissores e receptores canabinoides.

Esses canabinoides endo, fito ou sintéticos produzem uma vasta gama de efeitos fisiológicos afetam desde pressão do sangue até resposta à dor, memória, apetite e consciência. As funções do sistema endocanabinoide são amplas e sobrepostas, podem ser

explicitadas em três grandes grupos. A primeira função é um papel de recuperação do estresse, operando em uma retroalimentação negativa na qual a sinalização endocanabinoide é ativada pelo estresse e funciona para devolver sistemas endócrinos, nervosos e comportamentais ao equilíbrio homeostático. Os endocanabinoides produzidos naturalmente no corpo, em situações de estresse, modulam e afetam a inflamação e a sensação de dor. Na década de 1970, o efeito do THC na dor foi comparado ao da codeína, e estudos mais recentes mostraram que o THC é equivalente aos analgésicos convencionais. (KILCHER et al., 2017; MÜCKE et al., 2018)

O segundo grupo controla o balanço energético através da regulação da ingestão, armazenamento e utilização de alimentos. E o terceiro envolve regulação imune; a sinalização endocanabinoide é ativada por lesão tecidual e modula a resposta imune e inflamatória (MÜCKE et al., 2018; GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012)

Diante de todo exposto, fica inegável a importância do sistema no organismo humano, ainda, sugerindo que maiores estudos e descobertas serão realizadas, trazendo consigo promessas terapêutica para várias doenças e condições patológicas diferentes, variando de transtornos de humor e ansiedade, transtornos motores como Parkinson e Huntington, dor neuropática, vários danos de esclerose múltipla, câncer, arteriosclerose, hipertensão arterial, glaucoma, síndrome metabólica e obesidade.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICO-METODOLÓGICA

Para a realização do presente trabalho, o estabelecimento de técnicas adequadas para a concretização da pesquisa bibliográfica é fundamental. Assim, a metodologia eleita, foi a revisão de literatura integrativa. A revisão integrativa abarca a análise de pesquisas relevantes que oferecem suporte para a tomada de decisão e o melhoramento da prática clínica, através da a síntese do conhecimento de um assunto específico. Além disso, esse tipo de revisão nos indica as lacunas na ciência as quais necessitam serem preenchidas com a realização de novos estudos. Este método de pesquisa aceita na sua composição, múltiplos estudos publicados (permitindo inclusão simultânea de pesquisa experimental e quase-experimental, literatura teórica ou empírica), se configurando uma análise ampla da literatura disponível, colaborando para observação crítica dos métodos e resultados de pesquisas, assim auxiliando na realização de futuros estudos e nas recomendações práticas com bom aporte teórico de cuidados ao paciente mais efetivos visando o melhor custo/benefício. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2015)

Para tal, é essencial a utilizações de padrões de rigor metodológico, clareza na apresentação dos resultados, de maneira que o leitor fique apto a identificar as particularidades dos estudos incluídos na revisão. Mesmo que a inclusão de diversos estudos com delineamentos de pesquisas desiguais possa complicar a análise, uma maior variedade no processo de amostragem tem potencialidade de adicionar profundidade e abrangência das conclusões da revisão. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2015).

Na confecção de uma revisão integrativa confiável, a qual pode dar subsídio a a implementação de intervenções benéficas no cuidado aos pacientes, é estabelecido etapas a serem seguidas. De maneira geral, são seis etapas distintas, as quais podem ser divididas ou demonstrada com pequenas alterações por conveniência do autor. Essas etapas podem ser categorizadas em:

- I. Identificação do tema e questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa;
- II. Estabelecer critérios para inclusão e exclusão de estudos;
- III. Definição e categorização das informações e estudo;
- IV. Análise dos estudos incluídos na revisão integrativa;
- V. Interpretação dos resultados

VI. Síntese e conclusão do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2015).

3. QUESTÃO NORTEADORA

A pesquisa integrativa foi construída a partir da seguinte questão: Há, na literatura, evidências de benefícios e ou malefícios na utilização dos derivados de cannabis para pacientes portadores de dor crônica?

A partir dessa questão norteadora, buscou-se publicações que pudessem elucidar, dentro dos filtros estabelecidos, sobre as atividades e evidências atuais acerca do tratamento de dor crônica utilizando a maconha medicinal.

4. MÉTODO

Foram utilizadas as bases de dados LILACS e PUBMED onde foram selecionadas publicações nos seguintes idiomas: inglês, português e espanhol, que tenham sido divulgados no lapso temporal entre dos anos de 2009 até 2019. Como pré-requisito para a análise dos artigos, foram usados os seguintes descritores, nas três línguas: "dor crônica" AND "*cannabis* medicinal".

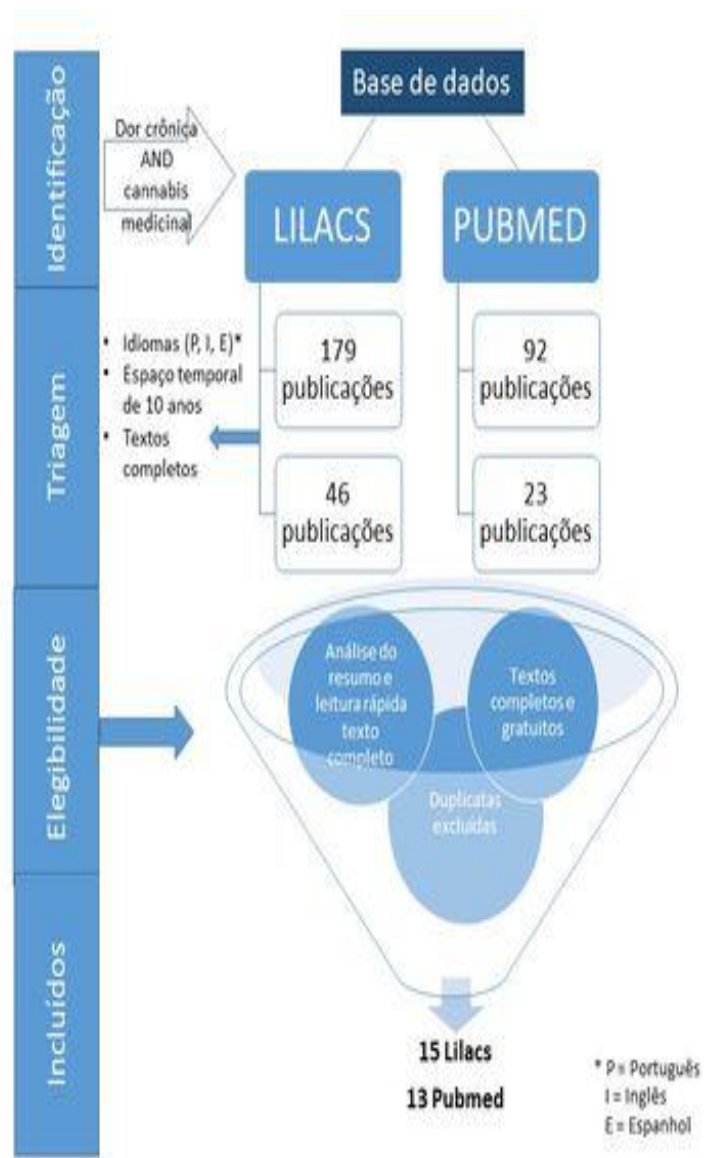
As publicações selecionadas apresentavam o assunto contendo os descritores, dentro do lapso temporal definido, tendo como processo de triagem, primeiro, a inserção desses filtros. Nas bases utilizadas, foram encontradas 179 publicações na LILACS e 92 publicações na PUBMED. Em seguida, verificou-se a disponibilidade de texto completo e gratuitos. Restando, dessa forma, 46 publicações pela LILACS e 23 pela PUBMED para próxima etapa.

Após esse processo, foi executado a leitura e análise dos títulos e resumos, ficando definido quais seguiam dentro da perspectiva. Assim, nesse processo, foram encontradas duplicatas, as quais uma foi excluída e passou-se para a análise detalhada das publicações selecionadas.

Os dados da revisão foram tabulados pelo editor de texto Mettzer e apresentados no resultado.

A seguir, está ilustrado um diagrama da forma em que a pesquisa foi realizada.

Diagrama 1 - Seleção de artigos



Fonte: Diagrama de fluxo - seleção de artigos (2019)

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 28 artigos dentro das particularidades definidas. Os artigos foram expostos sinteticamente na tabela a seguir, a qual contém título, ano de publicação, tipo de estudo e conclusão mais importante da publicação.

Tabela 1 - Resultado da pesquisa integrativa em base de dados Lilacs e Pubmed

Título	Ano	Tipo de Estudo	Evidências
1. Medical Marijuana: A Viable Tool in the Armamentaria of Physicians Treating Chronic Pain? A Case Study and Commentary	2013	Revisão narrativa	Afirma não ter evidencias que a cannabis é melhor do que os analgésicos tradicionalmente empregados e o desconhecimento de sua repercussão fisiológica a longo prazo. Refere que há melhores e mais seguros tratamentos para dor crônica e evidencia o grande risco de abuso e dependência da cannabis.
2. The Argument for Medical Marijuana for the Treatment of Chronic Pain	2013	Revisão narrativa	Considera a cannabis medicinal uma etapa legítima do tratamento, muito preferida à prescrição de opioides. Relata pesquisas que apoiam a segurança e eficácia para a dor crônica, além de várias vias de administração possível.
3. Cannabis para el dolor neuropático crónico	2019	Revisão narrativa	Afirma que são necessários novos medicamentos, mas que não é seguro, principalmente a longo prazo, a utilização dos derivados de cannabis para dor crônica, por enquanto. Necessita de estudos longitudinais controlados. Visto que dor crônica também não pode ser mensurada sua melhora apenas com redução dos níveis de dor.
4. Accuracy of Patient Opioid Use Reporting at the Time of Medical Cannabis License Renewal	2018	Pesquisa de dados	Considera a cannabis medicinal como uma alternativa viável para o tratamento da dor crônica.
5. The effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review	2017	Revisão de literatura sistemática	Evidências limitadas sugerem que a maconha pode aliviar a dor neuropática em alguns pacientes, mas existem evidências insuficientes para outros tipos de dor crônica. Entre as populações em geral, evidências limitadas sugerem que a maconha está associada a um risco aumentado de efeitos adversos à saúde mental.
6. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico	2015	Revisão de literatura	Os canabinoides disponíveis têm um papel analgésico modestamente eficaz e seguro, que fornecem uma opção terapêutica razoável no tratamento da dor crônica não-

			cancerosa em pacientes refratários aos tratamentos convencionais.
7. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study	2017	Estudo de coorte	Há evidência clínica e estatisticamente significativa de uma associação entre a inscrição no Programa de Cannabis Medicinal e a interrupção e redução da prescrição de opioides e a melhoria da qualidade de vida justificam novas investigações sobre a cannabis como uma alternativa potencial aos opioides prescritos para o tratamento da dor crônica.
8. Cannabis - based medicines for chronic neuropathic pain in adults	2018	Revisão de literatura sistemática	Os benefícios potenciais dos medicamentos à base de cannabis (cannabis à base de plantas, THC / THC / CBD spray oromucoso sintético) na dor neuropática crônica podem ser superados por seus possíveis danos.
9. The prescription of medical cannabis by a transitional pain service to wean a patient with complex pain from opioid use following liver transplantation: a case report	2016	Relato de caso	Foi alcançado reduções no consumo de opioides com a administração de cannabis medicinal em um paciente com dor aguda no pós-operatório, sobreposta a uma síndrome de dor crônica e recebendo altas doses de opioides. Os benefícios simultâneos de iniciar a cannabis medicinal incluem melhorias no perfil da dor e no status funcional, além de reduções nos efeitos colaterais relacionados aos opioides.
10. Medical Marijuana for Chronic Pain	2018	Revisão narrativa (interativa)	Traz ambos aspectos positivo e negativo, afirmando que para o caso relatado poderia ser ofertado a cannabis sim, baseados em estudos clínicos positivos e no embasamento fisiológico. Em contraponto, não foi tentado todas as terapêuticas para o controle da dor crônica e que a terapia multimodal é a mais correta, além de não se saber se a cannabis é eficaz e segura a longo prazo.
11. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial	2008	Ensaio clínico (duplo cego)	Tratamento com Canabinoides se configura como boa opção para portadores de dores neuropáticas refratárias às medicações tradicionais associadas à HIV.
12. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study	2015	Estudo de coorte prospectivo (1 ano)	Ficou evidenciado que o uso de cannabis por um ano seguro e mostrou benefícios nos níveis de dor, em comparação ao grupo placebo.
13. Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among	2017	Ensaio clínico	O abuso de Cannabis Medicinal e/ou opioides para pacientes com dor crônica foi verificado. Necessitando de maior controle de prescrições.

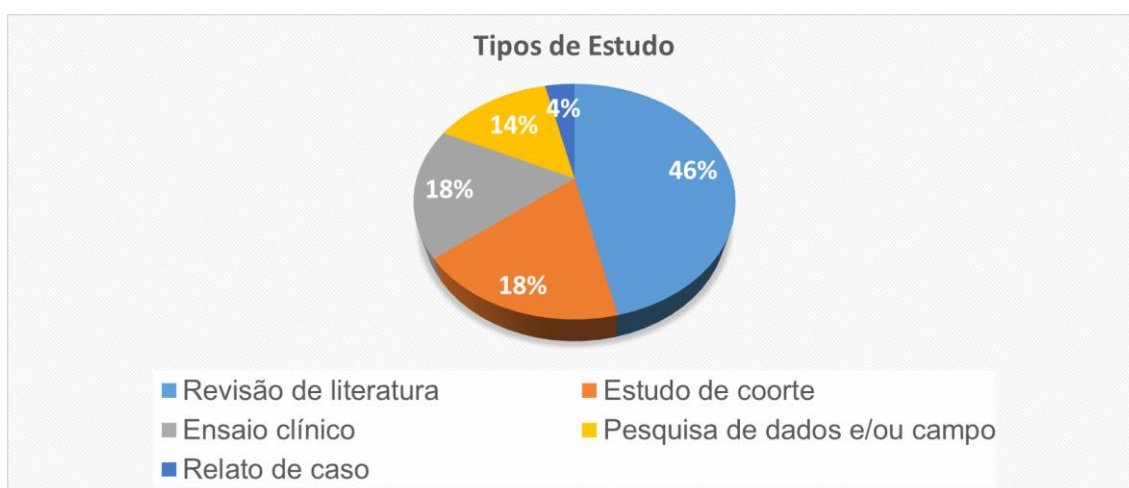
Patients Suffering from Chronic Pain			
14. Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences	2017	Pesquisa de dados	Evidência dor crônica como maior causa de busca pelo tratamento com maconha medicinal.
15. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations	2019	Revisão de literatura sistemática	Evidências de benefícios do uso de canabidiol (em patologias variadas: como epilepsia, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade) mostrando que doses maiores tendem a resultar em melhores efeitos terapêuticos e ainda sugerindo que há outras patologias que podem se beneficiar com sua terapêutica.
16. A Cost-Effectiveness Model for Adjunctive Smoked Cannabis in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain	2019	Estudo comparativo	Utilizou ensaios clínicos que comprovam a eficácia da cannabis na dor neuropática periférica, realizou uma análise de custo-eficácia de instituir a cannabis na primeira linha de tratamento, evidenciando que só é interessante inseri-la no protocolo a partir da segunda linha.
17. Cannabis use, pain and prescription opioid use in people living with chronic non-cancer pain: Findings from a four-year prospective cohort	2018	Estudo de coorte (prospectivo)	Não foi encontrado evidência de que o uso da cannabis interfira na severidade da dor ou que desempenhe papel poupador de opioide.
18. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort	2018	Estudo de coorte	Evidencia que a dor crônica é a principal causa de busca do uso terapêutico de cannabis. Com boa eficácia na redução da dor e das náuseas para quadros de cefaleia crônica.
19. Therapeutic Benefit of Smoked Cannabis in Randomized Placebo-Controlled Studies	2018	Revisão de literatura	Traz evidência de melhora na inapetência, redução subjetiva da dor, redução da pressão intra-ocular por curto período de tempo. Mas, relata falta de padrão para as pesquisas.
20. Integrating cannabis into clinical cancer care	2016	Revisão de literatura	Explicita estudos que mostram benefícios do uso de cannabis medicinal para pacientes oncológicos, prevenindo e tratando náuseas, neuropatia periférica e efeito sinérgico com opioide.
21. Understanding Patients'	2016	Pesquisa de	Evidencia a busca pela maconha medicinal prevalente

Process to Use Medical Marijuana: A Southern New Jersey Community Engagement Project		campo (entrevista)	em espasticidade (30%), dor crônica severa (26%) e esclerose múltipla (17%).
22. Modulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Signaling by Medicinal Cannabinoids	2017	Ensaio clínico (duplo cego)	Evidencia propriedades analgésicas e anti-inflamatórias do THC, sendo útil no controle da dor abdominal, na pancreatite crônica. Relata cautela para utilização prolongada, por relatos de pancreatite induzida por THC (efeito rebote).
23. The Role of Medicinal Cannabis in Clinical Therapy: Pharmacists' Perspectives	2016	Pesquisa de campo (entrevista)	Traz estudos evidenciando os benefícios do uso de cannabis medicinal para dor crônica, espasticidade e inanição por quimioterapia ou HIV.
24. The Medicinal Cannabis Treatment Agreement: Providing Information to Chronic Pain Patients via a Written Document	2015	Revisão de literatura narrativa de evidências e recomendações	Evidencia risco do uso de cannabis na infância, adolescência e gravidez. Além de mostrar forte associação com esquizofrenia, sendo gatilho para primeiro episódio e outras doenças mentais. Tais riscos são pontuados para informação de pacientes que utilizam cannabis medicinal para dor crônica.
25. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids	2012	Revisão sistemática de literatura	Evidenciou claramente benefícios no uso de canabinoides em várias condições médicas: Espasticidade, náuseas e vômitos, dor crônica, inanição.
26. Association of Herbal Cannabis Use With Negative Psychosocial Parameters in Patients With Fibromyalgia	2012	Estudo de coorte retrospectivo (5 anos)	Não foi possível estabelecer diretamente parâmetros psicossociais negativos associados ao uso de cannabis, mas há prevalência de desemprego nos usuários. Os canabinoides como preparações farmacológicas podem oferecer algum efeito terapêutico para pacientes com FM, no quadro algico.
27. Medical Marijuana: Clearing Away the Smoke	2012	Revisão de literatura	Evidenciou que o uso de derivados de cannabis apresentam indicações de prescrição. Náuseas, vômitos e inanição crônica já se configuram como queixas licenciadas para o uso de THC oral. Outras pesquisas mostram sua atuação benéfica em neuropatia periférica dolorosa, espasticidade muscular e esclerose múltipla.
28. Medical Cannabis in patients with chronic pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm	2018	Ensaio clínico	Cannabis é ferramenta eficaz em conjunto com analgésicos tradicionais para o controle da dor.

Fonte: Góis, L (2019)

Pode-se constatar que 53% (15) dos artigos revisados são dos últimos três anos; 2017, 2018 e 2019. É perceptível ainda que os artigos foram encontrados prioritariamente em língua inglesa (92, 8%), sendo mais de 50% produzidos nos Estados Unidos da América. Não foram encontrados artigos nacionais, nesses parâmetros de busca.

Gráfico 1 – Tipos de estudo



Fonte: Góis, L. (2019)

Durante a leitura integral, acerca dos conteúdos abordados, foi unânime (100%) a presença da constatação da maior necessidade de estudos controlados para a verificação da eficácia da cannabis medicinal, padronização e controle da medicação.

Acerca do custo-benefício da utilização de cannabis medicinal na terapêutica de diversas patologias, com enfoque na dor crônica, foi percebido que 21 artigos (75%) compreende que a maconha medicinal traz muito mais benefícios do que prejuízos aos usuários. Entre os 17,85% (5 artigos) que explicitaram os malefícios e/ou o não benefício do uso dos canabinoides como terapia para a dor crônica, há 1 ensaio clínico, 1 estudo de coorte prospectivo, 1 revisão sistemática e 2 revisões narrativas.

Diante dos resultados obtidos, podemos perceber que o tema está se tornando cada vez mais relevante na literatura, haja vista o aumento no número de publicações acerca da temática nos últimos anos. Esse aumento no interesse pelo assunto é consequência do maior conhecimento sobre o sistema endocanabinoide. Em torno dos anos 90, a descoberta do complexo sistema endógeno de receptores de canabinoides, deixou evidente suas inúmeras ações fisiológicas, embora ainda não completamente conhecidas. Tal achado, abriu

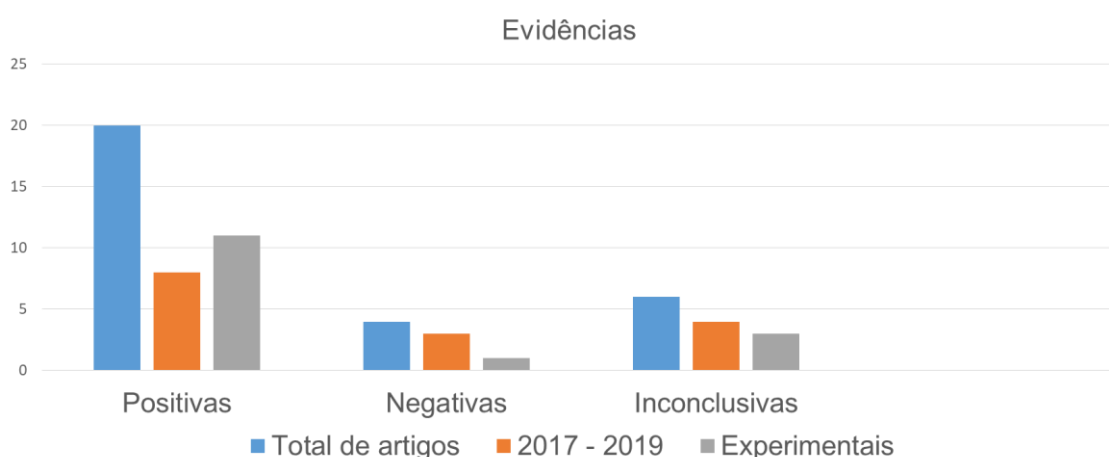
possibilidades de utilização da cannabis como precursora de fármacos. (MÜCKE et al., 2018; GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012; KILCHER et al., 2017)

Evidências positivas foram as mais frequentes, sendo 20 textos, dos 28 que tratam alguma evidência positiva, 4 trazem evidências negativas e 6 são inconclusivos. Há mais de 28 porque existem artigos que trazem mais de uma perspectiva.

É relevante colocar os valores dos últimos 3 anos, por constar como evidência o aumento do interesse científico do assunto. Sendo 8 artigos de 2017-2019 com evidências positivas, 3 negativos e 4 inconclusivos. Total de 15 artigos dos 28.

No gráfico foi colocado o número de estudos experimentais, por ter maior relevância dentro da perspectiva de bem, sendo o total de 15 artigos experimentais, 11 positivos, 1 negativo e 3 inconclusivo.

Gráfico 2 - Evidências



Fonte: Góis, L. (2019)

No contexto da dor crônica, o manejo terapêutico deve ser multimodal idealmente, abrangendo remédios antidepressivos e anticonvulsivantes, modalidades físicas como uma unidade de estimulação elétrica transcutânea do nervo e psicoterapia. Dentro do protocolo para o tratamento de dor crônica, os opioides estão presentes como opções de resgate. (SCHATMAN; DARNALL, 2013; CUESTAS, 2019) Devido a patologia ser frequentemente refratária às medicações tradicionais, o costume de utilização dos opioides por longos períodos é verificado nos portadores da doença (FEINGOLD et al., 2016). Não obstante, overdoses relacionadas à opioides, são a principal causa atual de mortes evitáveis nos Estados Unidos (EUA), matam aproximadamente 91 americanos todos os dias. (STE-MARIE et al., 2012)

Dessa maneira, fica claro a necessidade de explorar outras opções de tratamento, com distintos mecanismos de ação e categorias farmacológicas. Estudos assinalam que, nos Estados Unidos, entre 45% e 80% das pessoas as quais buscam maconha medicinal o fazem para tratar dor. (NUGENT et al., 2017) Confirmando em números o que já sabemos; a dor crônica é comumente refratária à terapêutica clássica.

Portanto, pensando em tratamentos alternativos para dor crônica a maconha medicinal pode ser uma alternativa viável. (VIGIL; STITH; REEVE, 2018) Alguns dos estudos identificaram a proporção de participantes que apresentaram melhorias clinicamente significativas na intensidade da dor (definida como redução de $\geq 30\%$) ao uso de canabinoides. (NUGENT et al., 2017)

5.1 DOR CRÔNICA E O CANNABIS

Em variados estudos, ficou evidente que a dor crônica está sempre entre as principais causas de busca pelo tratamento com os derivados da cannabis. (CROWELL, 2016; KILCHER et al., 2017) Os tratamentos realizados com os derivados de cannabis, ainda são variados, não padronizados, mas, nos diferentes países, há formas de prescrições, ainda que distintas.

Quadro 1 – Formas de prescrições do cannabis

Medicação	Países e forma de uso
Dronabinol	É usado como sinônimo de THC. Na Alemanha, o dronabinol pode ser fornecido mediante receita médica como um produto comercial pré-embalado ou como gotas ou capsulado preparado pelo farmacêutico usando dronabinol bruto. Disponível em cápsulas contendo 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de substância ativa. Nos EUA, o dronabinol é licenciado para o tratamento de náusea na quimioterapia do câncer e perda de apetite HIV positivos.
Canabidiol (CBD)	É o canabinóide não-psicotrópico mais importante encontrado na planta da cannabis.
Nabilona	É um derivado sintético do THC. Na Grã-Bretanha, é licenciado para o tratamento de náuseas em quimioterapia. Uma quantidade de 1 mg de nabilona tem aproximadamente o mesmo efeito que 7 a 8 mg de dronabinol
Cannabis extrato nabiximols	Extrato de cannabis alcoólico padronizado para conter dronabinol e CBD na proporção de 1: 1 e pulverizado sob a língua usando uma bomba de dosagem. Nabiximol é o único medicamento à base de canabinoides que foi licenciado (para o tratamento da espasticidade na EM) na Alemanha. A pulverização fornece uma vez 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD.

Fonte: Grotenhermen, F., Müller-Vahl, K. (2012)

Um estudo encontrou redução tanto nos escores de dor quanto no uso de opioides ao longo de 6 meses em indivíduos com dor crônica, os quais iniciaram o tratamento com cannabis. O estudo não apresenta boa confiabilidade em decorrência de grande evasão por parte dos participantes antes do término da pesquisa. Apesar disso, outro ensaio clínico com trinta e sete pacientes acometidos pela dor crônica (com prevalência de dor lombar) e fazendo uso regular de opioides, estando inscritos no Programa Médico de Cannabis do Novo México (MCP) entre abril de 2010 a outubro de 2015, realizou análise comparativa com 29 pacientes não inscritos no MCP. Foi observado no fim de 21 meses, que os pacientes inscritos no MCP apresentaram maiores chances de cessar a prescrição de opioides e de reduzir suas doses diárias. Em síntese, a pesquisa mostrou melhoria da qualidade de vida com redução da dor, maior sociabilidade, aumento da concentração e de níveis de atividades diárias em detrimento de baixo contingente de efeitos colaterais e de menor gravidade, tais como tontura, sonolência e perda de equilíbrio. (NUGENT et al., 2017; VIGIL et al., 2017)

Corroborando com a redução da dor foi visto na conclusão de um estudo de coorte prospectivo, realizado em um ano com 431 pacientes portadores de dor crônica não-cancerígena nociceptiva e neuropática, o qual tinha intenção de fornecer informações de efeitos em longo prazo da utilização da medicação. Outra pesquisa com baixo risco de viés, incluiu 55 pacientes com neuropatia sensorial associada ao HIV, encarregados aleatoriamente para fumarem cigarros de 3,56% de THC ou um placebo 3 vezes por dia durante 5 dias. Entre os que completaram o estudo, 52% (n = 13) do grupo de tratamento tiveram uma redução clinicamente expressiva da dor em comparação com 24% (n = 6) do grupo placebo. (NUGENT et al., 2017)

5.2 SEGURANÇA E ABUSO

Entre as críticas que o uso da cannabis medicinal enfrenta, a falta de estudos sobre sua segurança à longo prazo e o alto risco de abuso e dependência, são as acusações mais frequentes e as quais demandam, de fato, cautela. No estudo de Feingold et al (2017), que apresentava uma amostra de pacientes com dor crônica (N = 888) tratados nos dois maiores centros de dor em Israel: Sheba Medical Center e Sourasky Medical Center. Onde cada paciente tratado nesses dois centros por dor crônica (ou seja, dor com duração superior a 3 meses) foi recrutado para o estudo durante um período de 6 meses e submetido a uma entrevista de diagnóstico totalmente estruturada, projetada para avaliar álcool, drogas e

transtornos mentais, de acordo com o DSM-IV critérios diagnósticos em populações clínicas e gerais (protocolo considerado de alta confiabilidade). Foi demonstrado o uso problemático de opioides e MC de maneira prevalente entre pacientes com dor crônica. O uso problemático de opioides prescritos ou MC ou ambos foi associado a dor mais intensa, uso simultâneo de álcool e drogas e níveis mais altos de depressão e ansiedade.

Portanto, se torna não só aceitável, mas necessário a elaboração de critérios rigorosos para a utilização de medicações as quais possuem alto poder de vício e, conseqüentemente, de abuso. Não apenas restringindo aos derivados de cannabis, mas a qualquer fármaco que possa trazer danos severos para a qualidade de vida dos pacientes, em caso de uso descontrolado. Os opioides se configuram, como já foi bem esclarecido, como uma droga com alto potencial de danos (até maiores do que os do cannabis), ainda assim, são produzidos, comercializados, muito úteis e importante no controle algico. Então, o risco de dependência, não justifica a exclusão da cannabis como substância precursora de medicações.

Os resultados sugerem que, entre os pacientes com dor tratados com MC, pelo menos 10,6% sofrem com o uso problemático de cannabis. Esse dado é substancialmente menor do que a prevalência de dependência de maconha relatada entre usuários diários na população em geral. (FEINGOLD et al., 2016) Ou seja, ainda que haja correlação da utilização de MC e abuso da substância, é uma correlação fraca, com maiores possibilidades de monitoramento e orienta

ção médica para desmame e controle da dependência.

6 CONCLUSÃO

A falta de boas evidências científicas sobre os efeitos dos derivados de cannabis, especialmente em uso prolongado, traz consigo o receio de sua prescrição como medicação, visto que não há padronização ou controle de qualidade nos produtos produzidos, na maioria dos casos; a posologia ideal ainda é desconhecida e os dados sobre eficácia e eventos adversos sofrem com falta de estudos longitudinais, bem controlados, com boa quantidade de indivíduos. Na temática da dor crônica, há ainda de se destacar que a patologia não pode ter mensurada sua melhora apenas com redução dos níveis de dor.

A cannabis e seus ingredientes ativos são uma opção terapêutica muito mais segura e eficaz para muitas formas de dor crônica e outras condições, além de não apresentarem níveis de overdose. Assim, esses resultados parecem consistentes com a literatura atual e indicam que muitos pacientes com dor crônica poderiam ser tratados apenas com cannabis ou com doses mais baixas de opioides.

Assim, diante de todo o exposto, podemos observar que o uso da maconha para o tratamento da dor crônica está cada vez mais consolidado na literatura, apesar de os resultados ainda não se apresentarem totalmente conclusivos, a grande maioria dos estudos publicados estão corroborando para que a cannabis medicinal se configure como uma opção no tratamento da patologia. Para tanto, fica claro a necessidade de mais estudos clínicos, mais testes empíricos e desenvolvimento farmacológico da droga, já que com o grande número de substâncias existentes, pode-se formular várias concentrações de medicações.

Vale salientar a questão legal como grande obstáculo para o desenvolvimento dessas medicações. No Brasil, a utilização da medicação perpassa por muitas burocracias e importações que aumenta o custo do tratamento, sendo a epilepsia a condição clínica mais usada. Porém, uma Organização Não-Governamental pleiteou e conseguiu autorização na Justiça Federal para atuar no cultivo da maconha para uso medicinal – a Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (Abrace). É localizada em João Pessoa (PB), atende muitos pacientes e produz, legalmente, óleo, spray e supositório de cannabis.

Por fim, fica claro que o desenvolvimento de medicações com a planta cannabis passa por questões que vão além do seu risco de dependência e malefícios para o ser humano, visto que há outras várias substâncias que são de grande importância para a medicina e, por vezes, são até mais perigosas do que a maconha. A padronização, critérios rigorosos para sua prescrição, assim como o acompanhamento do usuário e seus efeitos benéficos e deletérios

são atitudes preconizadas em qualquer tratamento de patologia, especialmente as crônicas, na medicina; devendo ser empregado em pacientes que utilizam a cannabis medicinal. Dessa forma, conclui-se que a utilização da cannabis é uma boa opção para a terapêutica da dor crônica.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Fabio. **Uso Medicinal Para o Tratamento da Dor e Ação Neuroprotetora**. Rio de Janeiro, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Ibmr – Laureate International Universities, 2017.

BONFÁ, Laura; VINAGRE, Ronaldo; FIGUEIREDO, Núbia. **Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos**. Rev. Bras. Anestesiol. vol.58 no.3 , 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010. Acesso em: 24 Set. 2019.

BOWEN, Lynneice L; MCRAE-CLARK, Aimee L. Therapeutic Benefit of Smoked Cannabis in Randomized Placebo-Controlled Studies. Pharmacotherapy. **The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 1, p. 80-85, 18 dez 2017. Wiley. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2064>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica**. Brasília, 2012. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CAMPBELL, Gabrielle; WAYNE, Hall; PEACOCK, Amy; LINTZERIS, Nicholas; FACHAM Raimondo; LARANCE, Briony; NIELSEN, Suzanne; COHEN, Milton; CHAN, Gary; MATTICK, Richard; BLYTH, Fiona; SHANAHAN, Marian; DOBBINS, Timothy; FARREL, Michael ; DEGENHARDT, Louisa. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. **The Lancet Public Health**, Elsevier BV, v. 3, n. 7, p. 341-350, jul 2018.

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil**. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000400008. Acesso em: 16 Out. 2019.

CARTER, Greg T. The Argument for Medical Marijuana for the Treatment of Chronic Pain. **Pain Medicine**, Oxford University Press (OUP), v. 14, n. 6, p. 800-800, jun 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/14/6/800/1857862>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CASTRO, Silvana; CAVALCANTI, Ismar; BARRUCAND, Louis; PINTO, Cecília; ASSAD, Alexandra; VERÇOSA, Nubia. Implementação de atendimento ambulatorial para dor crônica: resultados preliminares. **Rev. Bras. Anesthesiol**, Campinas, v. 69, n. 3, p. 227-232, Jun 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942019000300227&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CAULLEY, Lisa ; CAPLAN, Benjamin ; ROSS, Edgar. Medical Marijuana for Chronic Pain. **New England Journal Of Medicine**, v. 379, n. 16, p. 1575-1577, out 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMclde1808149>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CROWELL, Tara L . Understanding Patients' Process to Use Medical Marijuana. **Journal Of Patient Experience**, v. 3, n. 3, p. 81-87, set 2016. SAGE Publications. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2374373516667002>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CUESTAS, Eduardo. Cannabis para el dolor neuropático crónico. **Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, . Universidad Nacional de Cordoba, v. 76, n. 1, p. 1-3, Mar 2019. Disponível em: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/23669>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

CURRENT Oncology, Canada, v. 23, n. 2, mar 2016. 8-14 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022315>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

DELLAROZA, Maria; FURUYA, Rejane; CABRERA, Marcos; MATSUO, Tieme; TRELHA, Celita; YAMADA, Kiyomi; PACOLA, Lílian. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 1, p. 36-41, fev 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n1/18.pdf>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

ELLIS, Ronald J; Toperoff, W., Vaida, F., van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, B.; Atkinson, J. H .Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. **Neuropsychopharmacology**, Springer Nature, v. 34, n. 3, p. 672-680, 6 ago 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp2008120>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

FEINGOLD, Daniel; Goor-Aryeh I, Bril S, Delayahu Y, Lev-Ran S et al. Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among Patients Suffering from Chronic Pain. **Pain Medicine**, Oxford University Press (OUP), p. 294-306, 26 jun 2016.

FERNANDES, Rafael Carlitxo. **A discussão e o contexto da cannabis medicinal no Brasil. Porta PEBMED**. 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/a-discussao-e-o-contexto-da-cannabis-medicinal-no-brasil/>. Acesso em: 12 Out. 2019.

GRANT, Gor. Medical Marijuana: Clearing Away the Smoke. **The Open Neurology Journal**, v. 6, n. 1, p. 18-25, 4 mai 2012. Bentham Science Publishers Ltd. Disponível em: <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TONEUJ-6-18>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

GROTENHERMEN, Franjo; MÜLLER-VAHL, Kirsten. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. **Deutsches Aerzteblatt Online**, p. 495-501, 23 jul 2012. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=127603>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

GUZZO, Eduardo Cadore. **Manejo da dor crônica**. 2018. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879720/manejo-da-dor-cronica-eduardo-guzzo.pdf>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

ISAAC, Sami ; SAINI, Bandana; CHAAR, Betty B. The Role of Medicinal Cannabis in Clinical Therapy: Pharmacists' Perspectives. **Plos one**, California, v. 11, n. 5, p. 1-17, 12 mai 2016. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155113>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

KILCHER, Gablu; ZWAHLEN, Marcel; RITTER, C.; FENNER, Lukas; EGGER, Matthias . Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences. **Swiss Medical Weekly**, Suíça, v. 147, n. 2728, p. 13-21, 10 jul 2017. EMH Swiss Medical Publishers. Disponível em: <https://smw.ch/article/doi/smw.2017.14463>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

KOPF, Andreas (Org.); PATEL, Nilesh B. (Org.). **Guide to Pain Management in Low-Resource Settings**: Educational material written for general distribution to health care providers by a multidisciplinary and multinational team of authors. Seattle: IASP, f. 6, 2010. 3 p. Disponível em: https://crh.arizona.edu/sites/default/files/u35/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf. Acesso em: 19 Set. 2019.

MARTINS, Rodrigo Tomazini; Daniel Benzecry de ALMEIDA; Felipe Marques do Rego MONTEIRO; Pedro André KOWACS; Ricardo RAMINA. **Receptores opioides até o contexto atual. Revista Dor**. São Paulo. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132012000100014. Acesso em: 3 Out. 2019.

MENDES, Karina Dal Sasso ; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos; GALVÃO, Cristina Maria. **Tipos de revisão da literatura. Texto & Contexto - Enfermagem**. Botucatu, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 11 Out. 2019.

MENG, Howard; John G. HANLON; Rita KATZNELSON; Anand GHANEKAR; Ian MCGILVRAY; Hance CLARKE. The prescription of medical cannabis by a transitional pain service to wean a patient with complex pain from opioid use following liver transplantation: A case report. **Canadian Journal Of Anesthesia**, Canada, v. 63, n. 3, p. 307-310, 27 out 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12630-015-0525-6>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

MILLAR, S A et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, England, v. 85, n. 9, p. 1888-1900, 19 jul 2019. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14038>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

MUÑOZ, Evelyn S . Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. **Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile** , Santiago, v. 26, n. 2, p. 138-147, 2015. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-786580>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

MÜCKE, Martin et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, Wiley, p. 1-28, 7 mar 2018. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/full>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

NUGENT, Shannon M. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms. **Annals Of Internal Medicine**, American College of Physicians, v. 167, n. 5, p. 319-331, 15 ago 2017. Disponível em: <https://annals.org/aim/fullarticle/2648595/effects-cannabis-among-adults-chronic-pain-overview-general-harms-systematic>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

POLI, P; CRESTANI, F; SALVADORI, C. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects: A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. **La Clinica Terapeutica**, v. 3, p. 102-107, 30 jun

2018. Società editrice universo. Disponível em:
<http://www.clinicaterapeutica.it/ojs/index.php/ClinicaTerapeutica/article/view/183/91>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

SCHATMAN, Michael E; DARNALL, Beth D. Medical Marijuana: A Viable Tool in the Armamentaria of Physicians Treating Chronic Pain?: A Case Study and Commentary. **Pain Medicine**, Oxford University Press, v. 14, n. 6, p. 799-799, Maio 2013.

STE-MARIE, Peter; FITZCHARLES, MA; GAMSAS, A; WARE, MA, SHIR, Y. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 8, p. 1202-1208, 27 jul 2012. Wiley.

THE JOURNAL Of Headache And Pain, v. 19, n. 1, 24 maio 2018. 1-28 p. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em:
<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0862-2>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

TYREE, Griffin; SARKAR, R.; K. BELLOWS, B.; ELLIS, R.; ATKINSON, J.; MARCOTTE, T.; WALLACE, M.; GRANT, I.; SHI, Y.; MURPHY, J.; GRELOTTI, D. A Cost-Effectiveness Model for Adjunctive Smoked Cannabis in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. **Cannabis And Cannabinoid Research**, v. 4, n. 1, p. 62-72, mar 2019. Mary Ann Liebert Inc.

UTOMO, Wesley K. Modulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Signaling by Medicinal Cannabinoids. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, Queensland, Australia, v. 10, p. 10-14, 24 jan 2017.

VASCONCELOS, Fernando Holanda; ARAÚJO, Gessi Carvalho de. Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. **Revista Dor**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 176-179, Jun 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2595-31922018000200176&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 6 Nov. 2019.

VIGIL, Jacob M ; STITH, Sarah S; REEVE, Anthony P. Accuracy of Patient Opioid Use Reporting at the Time of Medical Cannabis License Renewal. **Pain Research And Management**, p. 1-4, jan 2018.

VIGIL, Jacob; STITH, SS; ADAMS, IM, REEVE, AP. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. **Plos One**, Public Library of Science, v. 12, n. 11, p. 1-13, 16 nov 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187795>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

WARE, Mark; WANG, T; SHAPIRO S.; COLLET, JP; COMPASS study team. A et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). **The Journal Of Pain**, Elsevier BV, v. 16, n. 12, p. 1233-1242, dez 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015008378>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

WILSEY, Barth; ATKINSON JH, MARCOTTE TD, GRANT I. The Medicinal Cannabis Treatment Agreement. **The Clinical Journal Of Pain**, v. 31, n. 12, p. 1087-1096, dez 2015. Ovid Technologies. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/00002508-201512000-00010>. Acesso em: 6 Nov. 2019.

ANEXO A — Protocolo para a seleção de artigos para revisão integrativa

Quadro 2 - Protocolo de seleção de artigos

REVISÃO INTEGRATIVA
TEMÁTICA : Dor crônica e cannabis medicinal
OBJETIVO: Avaliar, na literatura, as evidências positivas ou negativas da utilização do cannabis medicinal na dor crônica, além de promover uma reflexão crítica sobre aspectos conflituosos da utilização de derivados da cannabis no contexto
QUESTÃO NORTEADORA: Há, na literatura, evidências de benefícios e ou malefícios na utilização dos derivados de cannabis para pacientes portadores de dor crônica?
BASES DE DADOS: LILACS E PUBMED
DESCRITORES CONTROLADOS: "dor crônica"; "cannabis medicinal"; "chronic pain"; "dolor crónica"
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: texto completo e disponíveis gratuitamente, nas línguas inglês, português e espanhol
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Os que fogem dos critérios e do tema proposto, após a leitura dos resumos e títulos.
COLETA DE DADOS: Listagem dos artigos e seleção manual.
SÍNTESE DE DADOS: Tabela todos os textos e expor sua conclusão principal, ano e título.

Fonte: Seleção de artigos