

## A influência do sistema endocanabinoide na modulação da dor neuropática: uma revisão de literatura.

The influence of the endocannabinoid system on the modulation of neuropathic pain: a literature review.

Ana Rachel Oliveira de Andrade<sup>1</sup>

Álvaro Bruno Azevedo Brito<sup>2</sup>

Ana Beatriz Aguiar Rodrigues<sup>2</sup>

Gabriel Veras Fernandes<sup>2</sup>

Mylla Hadassa de Sousa Paiva Carvalho<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A dor neuropática é uma condição crônica causada por lesões no sistema nervoso, afetando cerca de 7% a 10% da população mundial. Pode se manifestar com aumento ou diminuição da sensibilidade e comprometer a qualidade de vida. Os tratamentos convencionais, como pregabalina e antidepressivos, nem sempre são eficazes e podem causar efeitos colaterais. Nesse contexto, a cannabis medicinal tem se destacado como alternativa. O sistema endocanabinoide, composto pelos receptores CB1 e CB2, regula a dor e a inflamação. Substâncias como CBD e THC interagem com esses receptores, promovendo efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e modulando neurotransmissores como dopamina. Indicam-se que os canabinoides podem ajudar a reduzir a dor neuropática e os efeitos adversos de medicamentos tradicionais. **Objetivo:** Analisar a relação do sistema endocanabinoide com a modulação da dor neuropática. **Metodologia:** Este estudo será conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, descritiva e exploratória, com o objetivo de reunir e

analisar criticamente evidências científicas sobre a influência do sistema endocanabinoide na modulação da dor neuropática. A pesquisa será realizada nas bases de dados PubMed, BVS/LILACS, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores controlados como “dor neuropática”, “canabinoides”, “cannabis” e “sistema endocanabinoide”, combinados com operadores booleanos. Serão incluídos estudos publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível. A seleção dos artigos seguirá critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. **Resultados Esperados:** Espera-se que esta revisão integrativa confirme a relevância do sistema endocanabinoide na modulação da dor neuropática, evidenciando que os receptores CB1 e CB2 exercem papel fundamental na redução da sensibilidade à dor e da resposta inflamatória. Os achados devem indicar que os canabinoides, especialmente o THC e o CBD, apresentam efeitos analgésicos e anti-inflamatórios significativos, com menos efeitos colaterais em comparação aos tratamentos convencionais, como antidepressivos e opioides. Além disso, prevê-se que a literatura revele benefícios clínicos como a melhora da qualidade de vida e a redução da dependência de medicamentos tradicionais, ao mesmo tempo em que aponta lacunas na pesquisa, reforçando a necessidade de mais estudos clínicos controlados sobre o uso terapêutico da cannabis.

**Palavras-chave:** Endocanabinoides; Dor Nociceptiva; Canabinoides; Tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuropathic pain is a chronic condition caused by lesions in the nervous system, affecting approximately 7% to 10% of the global population. It can manifest as increased or decreased sensitivity and compromise the quality of life. Conventional treatments, such as pregabalin and antidepressants, are not always effective and can cause side effects. In this context, medical cannabis has emerged as an alternative. The endocannabinoid system, composed of CB1 and CB2 receptors, regulates pain and inflammation. Substances like CBD and THC interact with these receptors, promoting analgesic and anti-inflammatory effects and modulating neurotransmitters such as dopamine. Evidence indicates that cannabinoids can help reduce neuropathic pain and the adverse effects of traditional medications. **Objective:** To analyze the relationship between

the endocannabinoid system and the modulation of neuropathic pain. **Methodology:** This study will be conducted through an integrative literature review with a qualitative, descriptive, and exploratory approach, aiming to gather and critically analyze scientific evidence on the influence of the endocannabinoid system in the modulation of neuropathic pain. The research will be carried out in the PubMed, VHL/LILACS, SciELO, and Google Scholar databases, using controlled descriptors such as "neuropathic pain", "cannabinoids", "cannabis", and "endocannabinoid system", combined with Boolean operators. Studies published between 2014 and 2024, in Portuguese, English, and Spanish, with full text available, will be included. Article selection will follow previously defined inclusion and exclusion criteria. **Expected Results:** It is expected that this integrative review will confirm the relevance of the endocannabinoid system in the modulation of neuropathic pain, showing that CB1 and CB2 receptors play a fundamental role in reducing pain sensitivity and the inflammatory response. The findings should indicate that cannabinoids, especially THC and CBD, present significant analgesic and anti-inflammatory effects, with fewer side effects compared to conventional treatments, such as antidepressants and opioids. Furthermore, the literature is anticipated to reveal clinical benefits such as improved quality of life and reduced dependence on traditional medications, while also pointing out research gaps, reinforcing the need for more controlled clinical studies on the therapeutic use of cannabis.

**Keywords:** Endocannabinoids; Nociceptive Pain; Cannabinoids; Therapy.

## 1 Introdução

Segundo De Oliveira *et al.* (2020), a dor neuropática é uma condição crônica resultante de lesões ou doenças que afetam o sistema nervoso somático e sensorial central. Essa manifestação síndrome pode ter um grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos, e pode ser caracterizada por sinais e sintomas positivos, expressão sintomática maior (hiperalgesia, hiperestesia) ou negativos, expressão sintomática menor (hipoestesia).

Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que entre 7% e 10% da população mundial sofra com essa condição, e a prevalência tende a aumentar devido ao envelhecimento da população e à maior incidência de doenças como diabetes e câncer

(Colloca *et al.*, 2017). O tratamento convencional da dor neuropática envolve o uso de medicamentos como pregabalina, gabapentina, duloxetina e diversos antidepressivos tricíclicos. Porém, essas opções nem sempre são eficazes para todos os pacientes e podem causar efeitos colaterais indesejáveis, levando à necessidade de buscar novas abordagens terapêuticas, e, dentre elas, destacou-se a cannabis medicinal (Petzke *et al.*, 2022).

O sistema endocanabinoide tem sido cada vez mais estudado por seu papel na regulação da dor. Ele é formado por receptores canabinoides (CB1 e CB2). Os receptores CB1 estão mais concentrados no sistema nervoso central, enquanto os CB2 são encontrados principalmente em células do sistema imunológico. Esses canabinoides podem modular a dor por meio da interação com receptores acoplados à proteína G, como GPR55 e GPR18, também conhecido como receptor N-araquidonil glicina (NAGly), além de outros GPCRs já conhecidos, como os receptores de serotonina (5-HT) e opioides (Cecílio; Júnior, 2023).

Além disso, Marinho e Silva-Neto (2023) corroboram que a ativação desses receptores promove a elevação das citocinas anti-inflamatórias e diminuição das citocinas pró-inflamatórias. Destarte, podem ser uma terapia medicamentosa viável, buscando reduzir, além da analgesia, os efeitos colaterais dos medicamentos já usados (Machado *et al.*, 2023).

O canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) podem influenciar nesse sistema, por meio da interação com o CB1 e CB2 (Matias *et al.*, 2022). O canabidiol (CBD) é uma substância com efeito depressor, reconhecida por suas propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas, além de possuir ação antipsicótica e anti-inflamatória (Hill, 2015). Os CB1, que têm maior afinidade pelo THC e atuam na inibição de neurotransmissores, podem modular indiretamente as vias de dor por meio dos opioides. Já os CB2, que interagem mais com o CBD, influenciam a resposta dolorosa principalmente ao regular a liberação de dopamina (Zhang *et al.*, 2016; Lucas *et al.*, 2018).

Diante desse quadro, este trabalho tem como objetivo pesquisar a influência do sistema endocanabinoide na dor neuropática, analisando o potencial terapêutico dos canabinoides nessa patologia.

## **2 Revisão da Literatura**

### **2.1 Definição e mecanismos da dor neuropática**

A dor neuropática é uma condição complexa e debilitante definida como a dor originada de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso somatossensorial, podendo envolver tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. Esse quadro afeta aproximadamente 10% da população e causa incapacidade, além de diferentes sensações de dor (Bouhassira, 2019).

Ao contrário da dor nociceptiva, que resulta da ativação fisiológica de nociceptores em resposta a estímulos potencialmente lesivos, na dor neuropática não há necessidade de um estímulo real, pois ocorre devido a uma atividade neural aberrante (Finnerup *et al.*, 2016).

Essa condição pode ter diferentes manifestações clínicas, como a hiperalgesia, que é a resposta exagerada a estímulos dolorosos, a parestesia, na qual o paciente relata sensações anormais como formigamento, pontadas ou choques elétricos, e a disestesia, representada por uma alteração incômoda da sensibilidade, frequentemente descrita como uma queimação ou sensação de pressão anormal (Jensen; Finnerup, 2014).

A dor neuropática pode ter diversas origens e está associada a várias condições clínicas, incluindo neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neuropatia associada ao HIV, lesões traumáticas de nervos periféricos, acidente vascular encefálico (AVE), esclerose múltipla, síndrome de Guillain Barré e deficiências nutricionais (Truini, 2017).

Pacientes frequentemente relatam uma resposta insatisfatória a analgésicos comuns, o que exige uma abordagem terapêutica mais abrangente e personalizada, envolvendo tratamento farmacológico e não farmacológico para o controle da dor e investigação contínua para aprimorar as opções terapêuticas disponíveis (Petzke *et al.*, 2022).

## **2.2 Fisiopatologia da dor neuropática**

A dor neuropática apresenta uma fisiopatologia complexa, resultante de lesões ou disfunções no sistema somatossensorial, envolvendo tanto fibras periféricas (A $\beta$ , A $\delta$  e C) quanto neurônios do sistema nervoso central (Rosenberger *et al.*, 2020). Essas alterações promovem modificações na excitabilidade neuronal e nos mecanismos de modulação da dor, levando a uma percepção exacerbada dos estímulos dolorosos (Colloca *et al.*, 2017).

No nível periférico, lesões nas fibras sensoriais desencadeiam mudanças na função dos canais iônicos transmembranares, essenciais para a geração e propagação de potenciais de ação, o que pode resultar em disparos ectópicos espontâneos e contínuos, mesmo na ausência de estímulos nocivos (Woller *et al.*, 2017). Esse processo contribui para o desenvolvimento de hiperalgesia e alodinia, características típicas da dor neuropática (Jensen; Finnerup, 2014).

Além disso, essas alterações periféricas impactam diretamente a medula espinhal, desencadeando uma resposta hiperexcitável nos neurônios espinhais, que passam a responder de maneira desproporcional a diferentes estímulos sensoriais (Eller-Smith, Nicol & Christianson, 2018). Estudos com técnicas de neuroimagem e neuromodulação demonstram que, mesmo após a cessação do insulto periférico, há um aumento da atividade em áreas corticais envolvidas na percepção da dor, como o córtex somatossensorial, além de estruturas do sistema límbico, que influenciam a resposta emocional ao estímulo doloroso (Torta, Ieraci & Zizzi, 2017).

## **2.3 Sistema endocanabinoide no processamento da dor neuropática**

O sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel crucial na modulação da dor neuropática, atuando tanto de maneira independente quanto em sinergia com outros sistemas endógenos. Esse sistema é composto por endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2-AG, que interagem com os receptores CB1 e CB2, além de outros receptores, como TRPV1 e GPR55. Esses endocanabinoides são produzidos sob demanda e têm um efeito importante na modulação da dor e da inflamação, principalmente em condições de dor neuropática (DN). A interação entre os ligantes do SEC e os receptores

no sistema nervoso periférico e central oferece uma via alternativa à inflamação tradicional, impactando diretamente a resposta à dor (Pereira, 2020).

Estudos recentes sugerem que a deficiência do sistema endocanabinoide pode estar associada a várias condições de dor crônica, incluindo fibromialgia, síndrome do intestino irritável e enxaqueca. Pesquisas indicam que essa deficiência pode resultar em uma hipofunção do SEC, levando à piora da dor e à falta de resposta terapêutica. A ativação do SEC, por meio de tratamentos com canabinoides, têm mostrado resultados promissores, demonstrando a eficácia de medicamentos à base de cannabis para reduzir as crises de dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O uso de cannabis medicinal, especialmente em condições como fibromialgia e enxaqueca, tem apresentado uma redução significativa nas crises e efeitos benéficos no controle da dor neuropática e inflamatória (Tambeli *et al.*, 2023).

Sob esse viés, o potencial de ação na terminação pré-sináptica promove a liberação de neurotransmissores excitatórios e, em resposta ao aumento da atividade no neurônio pós-sináptico, ocorre a síntese de endocanabinoides como a AEA e o 2-AG. Esses endocanabinoides agem de forma retrógrada nos receptores da membrana pré-sináptica, modulando a liberação de neurotransmissores, como o glutamato, e impactando a atividade nociceptiva. A ativação dos receptores CB1 e CB2 tem um papel fundamental na modulação da dor (Jacob; Milani, 2023).

Ademais, os receptores CB1, localizados nos neurônios do terminal pré-sináptico, reduzem a liberação de glutamato, diminuindo a transmissão da dor. Já os receptores CB2, presentes na micróglia, atuam suprimindo a ativação microglial e promovendo a produção de mediadores anti-inflamatórios. Esse mecanismo de modulação ajuda a controlar a sensibilização central e a dor. Após exercerem seus efeitos, os endocanabinoides são degradados por enzimas como a FAAH e a MAGL, que os inativam por hidrólise (Sousa; Marques, 2019).

## **2.4 Tratamentos farmacológicos convencionais**

Os tratamentos farmacológicos convencionais para a dor neuropática são variados e frequentemente requerem uma abordagem multidisciplinar devido à complexidade e cronicidade dessa condição (Bates *et al.*, 2019). Entre os principais fármacos utilizados estão os analgésicos, anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides, que visam modular diferentes aspectos da dor (Machado-Duque *et al.*, 2020).

Os anticonvulsivantes, como a gabapentina e a pregabalina, são amplamente prescritos para controlar a dor neuropática, uma vez que atuam nos canais de cálcio na membrana dos neurônios, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios e diminuindo a excitabilidade neuronal (Gilron; Baron; Jensen, 2015).

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), como a duloxetina, têm demonstrado eficácia no tratamento da dor neuropática, por modularem os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, ajudando a reduzir a percepção da dor ao alterar os processos de transmissão e modulação da dor no sistema nervoso central (Petzke *et al.*, 2022).

Já os analgésicos não opioides, como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são utilizados com menos frequência, uma vez que sua eficácia é limitada em casos de dor neuropática crônica (Truini, 2017). Os opioides, como a morfina e a oxicodona, podem ser considerados em situações de dor neuropática intensa e refratária, mas o seu uso deve ser cauteloso devido ao risco de dependência, efeitos colaterais adversos e à possibilidade de tolerância (Bates *et al.*, 2019). Além disso, a utilização de corticoides, em algumas situações específicas, visa reduzir a inflamação nervosa e aliviar a dor (Barros; Colhado; Giublin, 2016).

## **2.5 Limitações e efeitos adversos das terapias convencionais comparado à eficácia da cannabis medicinal**

Embora os tratamentos farmacológicos convencionais para a dor neuropática sejam amplamente utilizados e frequentemente eficazes, eles apresentam diversas limitações e efeitos adversos que podem comprometer a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (Petzke *et al.*, 2022). A eficácia dos medicamentos pode

ser limitada, especialmente em casos de dor neuropática crônica, onde os pacientes frequentemente não alcançam alívio completo (Jensen; Finnerup, 2014).

Além disso, os efeitos adversos dos medicamentos são uma preocupação significativa: os anticonvulsivantes podem causar sedação, tontura e ganho de peso, enquanto os antidepressivos tricíclicos estão associados a efeitos anticolinérgicos, como boca seca, constipação e retenção urinária, além de um risco aumentado de arritmias cardíacas (Finnerup *et al.*, 2016).

Os opioides, embora eficazes para dor intensa, apresentam riscos substanciais, incluindo dependência, tolerância, constipação e depressão respiratória, o que limita seu uso a curto prazo e exige monitoramento rigoroso (Torta; Ieraci; Zizzi, 2017).

Ademais, a combinação de múltiplos fármacos para gerenciar a dor neuropática pode resultar em interações medicamentosas, aumentando o risco de reações adversas (Bates *et al.*, 2019). Dessa forma, a busca por alternativas terapêuticas, como o uso de canabinoides, surge como uma opção promissora para mitigar as limitações e os efeitos adversos dos tratamentos convencionais, oferecendo uma abordagem mais segura e eficaz para muitos pacientes (Petzke *et al.*, 2022).

### **3 Metodologia**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, de caráter descritivo e exploratório, cujo objetivo é sintetizar o conhecimento científico disponível sobre a relação entre o sistema endocanabinoide e a modulação da dor neuropática. A escolha deste método justifica-se por possibilitar a análise ampla e sistemática de publicações científicas sobre o tema, contribuindo para a consolidação do conhecimento e identificação de lacunas a serem exploradas em estudos futuros.

A metodologia adotada segue os critérios metodológicos propostos por Ercole, Melo e Alcoforado (2014), que definem a revisão integrativa como um processo sistemático dividido em seis etapas: identificação do problema, definição dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos, avaliação crítica, interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

### 3.1 Etapas da revisão integrativa

#### 3.1.1 Identificação do tema e formulação da pergunta norteadora

A partir do tema "A influência do sistema endocanabinoide na modulação da dor neuropática", foi construída a estratégia PVO, conforme apresentado no Quadro 1:

|                              |                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Elemento                     | Termo (DeCS/MESH)                                         |
| P (População)                | Pessoas com dor neuropática ( <i>Neuropathic Pain</i> )   |
| V/E (Variável de Exposição): | Uso de canabinoides ou atuação do sistema endocanabinoide |
| O (Desfecho)                 | Modulação da dor                                          |

Com base nisso, a questão norteadora é:

“Qual é a relação entre a atuação do sistema endocanabinoide e a modulação da dor neuropática em seres humanos?”

#### 3.1.2 Fontes de informação e estratégia de busca

Foram consultadas as bases de dados PubMed, Scopus, BVS/LILACS, SciELO, e Google Acadêmico, por serem amplamente reconhecidas na área da saúde. A busca foi realizada utilizando descritores controlados do DeCS e MeSH, como: “*dor neuropática*” (*neuropathic pain*), “*canabinoides*” (*cannabinoids*), “*cannabis*”, “*sistema endocanabinoide*” (*endocannabinoid system*), combinados com os operadores booleanos AND e OR.

|                                                                                                                 |                                   |                                                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| <b>QUESTÃO NORTEADOR A</b>                                                                                      |                                   |                                                |                     |
| Qual é a relação entre a atuação do sistema endocanabinoide e a modulação da dor neuropática em seres humanos?” |                                   |                                                |                     |
| <b>Etapa</b>                                                                                                    | <b>P – População</b>              | <b>V – Variável/Exposição</b>                  | <b>O – Desfecho</b> |
| <b>Extração</b>                                                                                                 | Seres humanos com dor neuropática | Ativação ou atuação do sistema endocanabinoide | Modulação da dor    |

| QUESTÃO NORTEADOR A                                                                                              |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Qual é a relação entre a atuação do sistema endocanabinoide e a modulação da dor neuropática em seres humanos?"  |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                |                                                                     |
| Etapas                                                                                                           | P – População                                                                                                                                                                                                | V – Variável/Exposição                                                         | O – Desfecho                                                        |
| Conversão                                                                                                        | neuropathic pain, neuralgia, chronic pain                                                                                                                                                                    | endocannabinoid system, cannabinoids, CB1, CB2                                 | pain modulation, analgesia, pain relief                             |
| Combinação                                                                                                       | neuropathic pain; neuralgia; chronic pain                                                                                                                                                                    | endocannabinoid system; cannabinoids; CB1 receptor; CB2 receptor               | pain modulation; pain relief; analgesia; pain control               |
| Construção                                                                                                       | (neuropathic pain OR neuralgia OR "chronic pain")                                                                                                                                                            | ("endocannabinoid system" OR cannabinoids OR "CB1 receptor" OR "CB2 receptor") | ("pain modulation" OR analgesia OR "pain relief" OR "pain control") |
| Uso                                                                                                              | (neuropathic pain OR neuralgia OR "chronic pain") AND ("endocannabinoid system" OR cannabinoids OR "CB1 receptor" OR "CB2 receptor") AND ("pain modulation" OR analgesia OR "pain relief" OR "pain control") |                                                                                |                                                                     |
| FONTE: <a href="https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993">https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993</a> |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                |                                                                     |

A pesquisa abrange artigos publicados entre os anos de 2020 a 2026, em português, inglês e espanhol, com texto completo disponível.

### 3.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

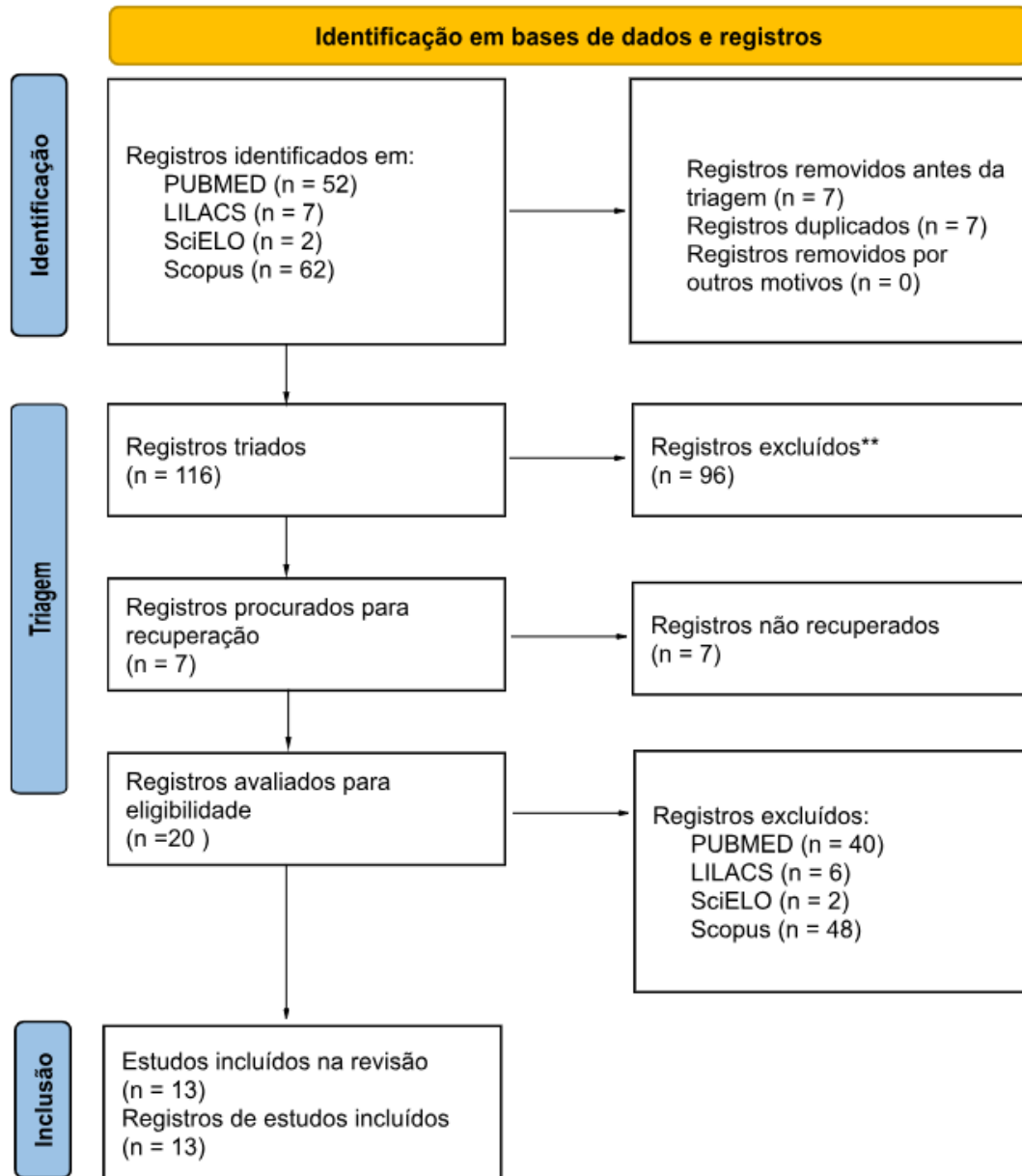
Foram incluídos artigos originais, revisões integrativas e sistemáticas, ensaios clínicos e estudos experimentais que abordaram a relação entre o sistema endocanabinoide (SEC), os canabinoides e a dor neuropática. Foram excluídos trabalhos duplicados, editoriais, cartas ao leitor, estudos com foco no uso recreativo da cannabis e artigos com populações exclusivamente pediátricas.

### 3.1.4 Seleção dos estudos

A seleção ocorreu em duas etapas. Primeiramente, foi feita a leitura dos títulos e resumos para identificar os estudos que atendam aos critérios previamente definidos. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para avaliação quanto à sua relevância, metodologia e contribuição para a pergunta de pesquisa.

O processo de seleção é representado por um fluxograma adaptado do modelo PRISMA, como demonstra o fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Processo de seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria

### **3.1.5 Análise dos dados**

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em quadros ou tabelas, com informações como: autores, ano de publicação, objetivo do estudo, tipo de estudo, população, intervenções, resultados e conclusões. A análise foi feita de forma descritiva, com categorização dos achados em eixos temáticos, facilitando a comparação entre os estudos.

Foi utilizado a classificação de níveis de evidência científica proposta por Ferreira *et al.* (2019), conforme descrito abaixo:

#### Nível Tipo de Evidência

- |     |                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|
| I   | Revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos randomizados |
| II  | Pelo menos um ensaio clínico randomizado bem delineado                  |
| III | Ensaio clínico não randomizados                                         |
| IV  | Estudos de coorte e caso-controle bem delineados                        |
| V   | Revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos             |
| VI  | Um único estudo descritivo ou qualitativo                               |
| VII | Opinião de especialistas ou relatórios de comitês                       |

### **3.1.6 Aspectos éticos**

Este projeto respeita os aspectos éticos da pesquisa científica, assegurando a correta citação das fontes e o reconhecimento da autoria dos estudos utilizados. Por se tratar de uma revisão de literatura, não houve envolvimento direto com seres humanos,

dispensando a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução CNS nº 510/2016.

## 4 Resultados e Discussão

### 4.1 Resultados

Após o processo de seleção, 12 artigos (Tabela 1) atenderam integralmente aos critérios de inclusão. A amostra final é composta por ensaios clínicos randomizados (ECRs), revisões sistemáticas com e sem metanálise de rede, revisões de escopo e estudos observacionais de longo prazo.

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão

| Autores               | Ano  | Objetivo do Estudo                                                                                                                                                 | Tipo de Estudo                                                                                    | Dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Weizman, L.<br>et al. | 2024 | Explorar os efeitos do delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) sobre o sistema nervoso autônomo e nas medidas de modulação central da dor em pacientes com dor crônica. | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo e de administração única. | <b>População:</b> 12 pacientes do sexo masculino com dor neuropática radicular lombar crônica há mais de 6 meses. Todos eram naïve para cannabis.<br><b>Intervenções:</b> Administração sublingual de dose única de óleo de THC isolado (média de 0,2 mg/kg) ou óleo de cânhamo (placebo).<br><b>Resultados:</b> O THC reduziu a relação LF/HF da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), indicando elevação da atividade parassimpática. Melhorou a eficiência da modulação condicionada da dor (CPM) e aumentou a |

|                    |      |                                                                                                                                                                     |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |      |                                                                                                                                                                     |                                          | <p>conectividade funcional entre a medula ventrolateral rostral (RVLM)</p> <p><b>Conclusão:</b> O THC desloca o equilíbrio autonômico para um aumento do tônus parassimpático e melhora os mecanismos inibitórios descendentes da dor através de efeitos top-down supraespinhais.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Nielsen, S. et al. | 2022 | <p>Fornecer uma síntese atualizada dos estudos clínicos e pré-clínicos sobre o potencial efeito poupador de opioides dos canabinoides no contexto da analgesia.</p> | <p>Revisão sistemática e metanálise.</p> | <p><b>População:</b> Modelos pré-clínicos (roedores) e humanos em estudos clínicos (dor aguda, oncológica e crônica não oncológica).</p> <p><b>Intervenções:</b> Coadministração de diversas formulações de canabinoides (THC, CBD, dronabinol, nabiximols) com fármacos opioides (morfina, oxicodona).</p> <p><b>Resultados:</b> Estudos pré-clínicos mostraram que a dose efetiva mediana (ED50) da morfina com THC foi 3,5 vezes menor do que a da morfina isolada. No entanto, ensaios clínicos randomizados (ECRs) de alta qualidade em humanos não evidenciaram efeitos poupadores de opioides ou melhoria da analgesia na dor aguda ou oncológica.</p> |

|                                                               |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               |                                                                                                                                                                                    | <p><b>Conclusões:</b> Embora a investigação pré-clínica e dados observacionais sugiram um forte potencial poupador de opioides, os ensaios clínicos randomizados de alta qualidade em humanos não corroboram clinicamente esse efeito.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Thomas, P. A.; Carter, G. T.; Bombardier, C. H.</b></p> | <p>2022</p> <p>Examinar as evidências científicas sobre o efeito da cannabis e de medicamentos à base de canabinoides na intensidade da dor na lesão da medula espinhal (LME).</p> | <p>Revisão de escopo (Scoping review).</p> <p><b>População:</b> Pessoas com lesão da medula espinhal que apresentam dor crônica.</p> <p><b>Intervenções:</b> Diferentes preparações de canabinoides (sintéticos, extratos da planta inteira, THC isolado, CBD isolado ou combinados) via oral, vaporizada ou spray oromucoso.</p> <p><b>Resultados:</b> Foram incluídos seis artigos (cinco estudos). Os resultados foram mistos: o ensaio de maior qualidade não encontrou diferença significativa na dor entre nabiximols e placebo. Registrou-se grande variabilidade metodológica, falta de padronização nas doses e curtas durações.</p> <p><b>Conclusões:</b> A qualidade e o nível de evidência atuais são insuficientes para tirar conclusões confiáveis sobre a eficácia da</p> |

|                                                     |      |                                                                                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |      |                                                                                                                                  |                      | cannabis na intensidade da dor relacionada à lesão da medula espinhal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Almuntashiri, N.; El Sharazly, B. M.; Carter, W. G. | 2025 | Avaliar a eficácia dos medicamentos à base de cannabis (CBMs) no tratamento da dor neuropática crônica de diferentes etiologias. | Revisão Sistemática. | <p><b>População:</b> Pacientes adultos sofrendo de dor neuropática crônica (esclerose múltipla, lesão medular, neuropatia diabética, etc.).</p> <p><b>Intervenções:</b> Medicamentos à base de cannabis (CT-3, <math>\Delta</math>9-THC, CBD, nabiximols, canabidivarina) comparados a placebo ou outro canabinoide.</p> <p><b>Resultados:</b> Dos 22 ECRs analisados, 15 relataram reduções significativas na dor (frequentemente usando titulação personalizada). Sete ensaios não observaram alívio face ao placebo. Houve limitações como amostras pequenas, alta resposta ao placebo e quebra de cegamento pelos efeitos psicoativos.</p> <p><b>Conclusões:</b> Os CBMs mostram potencial para mitigar a dor neuropática, mas o seu uso atual equilibra benefícios modestos com possíveis efeitos adversos e resultados altamente variáveis entre indivíduos.</p> |

|                         |      |                                                                                                                                                                                         |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jeddi, H. M.<br>et al.  | 2024 | Avaliar e<br>comparar<br>diretamente os<br>benefícios e<br>danos do uso<br>médico de<br>cannabis em<br>relação aos<br>opioides no<br>tratamento da<br>dor crônica<br>não<br>oncológica. | Revisão<br>sistemática e<br>metanálise de<br>rede (Network<br>meta-analysis) | <p><b>População:</b> 22.028 pacientes adultos com dor crônica não oncológica, a partir de 90 ensaios clínicos.</p> <p><b>Intervenções:</b> Cannabis para uso médico comparada com a administração de opioides e com grupo placebo.</p> <p><b>Resultados:</b> Evidência de certeza moderada a baixa revelou que tanto a cannabis quanto os opioides proporcionam melhorias semelhantes e pequenas no alívio da dor, função física e sono. Contudo, a cannabis apresentou um risco significativamente menor de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos.</p> <p><b>Conclusões:</b> A cannabis para uso médico apresenta eficácia analgésica comparável à dos opioides para a dor crônica não oncológica, demonstrando uma vantagem clínica na tolerabilidade e na menor taxa de abandono terapêutico.</p> |
| Filippini, G.<br>et al. | 2022 | Avaliar os<br>benefícios e<br>danos dos<br>canabinoides                                                                                                                                 | Revisão<br>Sistemática<br>Cochrane e<br>Metanálise.                          | <p><b>População:</b> 3.763 doentes adultos com esclerose múltipla, na sua maioria com formas progressivas e refratários a tratamentos convencionais.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                         |      |                                                                                                     |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |      | no tratamento sintomático (espasticidade e dor neuropática) em adultos com Esclerose Múltipla (EM). |                                             | <p><b>Intervenções:</b> Formulações variadas (nabiximols, dronabinol, nabilone, cannabis inalada) comparadas com placebo ou comparadores ativos.</p> <p><b>Resultados:</b> O nabiximols aumentou significativamente a chance de redução importante na espasticidade (OR 2.51). Quanto à dor neuropática, o efeito clínico mostrou-se muito incerto, baseado em dados escassos. Registrou-se aumento nas taxas de abandono por efeitos colaterais do sistema nervoso e psiquiátricos.</p> <p><b>Conclusões:</b> O nabiximols reduz a gravidade da espasticidade a curto prazo na EM. A evidência sobre o seu efeito na dor neuropática crônica é muito incerta. Quase todos os ECRs possuíam risco de viés devido à quebra do duplo-cego pelos efeitos psicoativos do THC.</p> |
| Campos, R. M. P. et al. | 2021 | Revisar o envolvimento do sistema endocanabinoide (eCS) na patologia da                             | Revisão de Literatura (foco translacional). | <p><b>População:</b> Dados de estudos pré-clínicos (modelos animais de neuropatia) e ensaios clínicos em humanos.</p> <p><b>Intervenções:</b> Modulação do eCS através de fitocanabinoides (THC,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                    |      |                                                                                                                                              |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |      | <p>dor neuropática crônica e mapear seu potencial como alvo terapêutico.</p>                                                                 |                                                              | <p>CBD), canabinoides sintéticos e inibidores enzimáticos.</p> <p><b>Resultados:</b> A ativação de receptores CB1 e CB2 atenua a alodinia e hiperalgesia.</p> <p>Mecanicamente, os canabinoides regulam a plasticidade sináptica e reduzem a neuroinflamação ao suprimir a reatividade glial (microglia e astrócitos) na medula espinal.</p> <p><b>Conclusões:</b> A modulação do eCS possui uma base fisiológica sólida para o manejo da dor neuropática, agindo diretamente nos mecanismos de sensibilização central e neuroinflamação, posicionando-se como alternativa aos opioides.</p> |
| Bennici, A. et al. | 2021 | <p>Explorar a segurança e mapear o perfil de reações adversas a partir de estudos clínicos que utilizam preparações de cannabis para dor</p> | <p>Revisão Sistemática (15 estudos clínicos analisados).</p> | <p><b>População:</b> Adultos sofrendo de dor neuropática crônica decorrente de LME, EM, neuropatia diabética, HIV, fibromialgia, etc.</p> <p><b>Intervenções:</b> Produtos derivados de cannabis administrados por via oral, inalada ou vaporizada comparados com placebo.</p> <p><b>Resultados:</b> A maioria dos eventos adversos (EAs) associou-se ao sistema nervoso central,</p>                                                                                                                                                                                                        |

|                                    |      |                                                                                                                                                |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |      | neuropática crônica.                                                                                                                           |                                                         | manifestando-se de forma leve, transitória e reversível (tonturas, sonolência, boca seca). Efeitos psicoativos mostraram-se estritamente dependentes da dose de THC. EAs graves foram classificados como raros.<br><b>Conclusões:</b> A cannabis apresenta um perfil globalmente seguro e tolerável no tratamento de curto prazo. Recomenda-se a titulação cuidadosa e o uso da menor dose eficaz devido à variabilidade farmacocinética de produtos não padronizados.                                                  |
| Sabo, H. W.;<br>Baptista, A.<br>G. | 2023 | Descrever os mecanismos prováveis de ação dos canabinoides na dor neuropática (DN) e os desfechos terapêuticos obtidos com o uso de CBD e THC. | Revisão narrativa da literatura (45 artigos incluídos). | <b>População:</b> Pacientes com dor neuropática e modelos de sinalização nociceptiva central e periférica.<br><b>Intervenções:</b> Fármacos fitocanabinoides (CBD e THC) e suas interações moleculares no sistema somatossensorial.<br><b>Resultados:</b> O Delta <sup>9</sup> -THC exibe atuação direta na farmacodinâmica nociceptiva. A eficácia analgésica se consolida pela ativação de receptores CB1 e CB2 em sítios espinhais (corno posterior da medula) e supraespinhais (substância cinzenta periaquedutal), |

|                       |      |                                                                                                                                                  |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |      |                                                                                                                                                  |                                                               | <p>modulando a sensibilização central.</p> <p><b>Conclusões:</b> O THC modula as vias de processamento da dor e interage com sistemas endógenos gerando efeitos analgésicos promissores, embora a literatura demande mais padronização para consolidar sua indicação regulatória.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ling, H.-Q.<br>et al. | 2022 | Fornecer uma análise comparativa da eficácia e segurança de 11 diferentes intervenções farmacológicas para a dor neuropática após lesão medular. | Revisão Sistemática e Metanálise de Rede Bayesiana (20 ECRs). | <p><b>População:</b> 1.198 pacientes adultos com dor neuropática crônica decorrente de lesão na medula espinhal.</p> <p><b>Intervenções:</b> Comparação de rede entre 11 drogas (gabapentina, pregabalina, canabinoides, cetamina, toxina botulínica A, tramadol, etc.) e placebo.</p> <p><b>Resultados:</b> A toxina botulínica A, a cetamina e a gabapentina demonstraram a maior eficácia no alívio da dor. Os canabinoides apresentaram resultados estatisticamente semelhantes ao placebo, ocupando posições inferiores no ranking de eficácia e exibindo menor tolerabilidade.</p> <p><b>Conclusões:</b> Canabinoides não foram recomendados</p> |

|                       |      |                                                                                                                                                                   |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |      |                                                                                                                                                                   |                                                | para o tratamento da dor neuropática secundária especificamente à lesão medular, devido à eficácia inferior e riscos associados à saúde mental e abuse a longo prazo nesta população.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sokolaj, E.<br>et al. | 2024 | Analisar como estudos pré-clínicos previram as limitações da eficácia clínica do THC e apontar caminhos biológicos para otimizar o tratamento da dor neuropática. | Revisão de Literatura (análise translacional). | <p><b>População:</b> Modelos animais (roedores) de dor neuropática e dados de ensaios clínicos humanos.</p> <p><b>Intervenções:</b> Avaliação farmacológica de THC, CBD e combinações THC:CBD (nabiximols) sob regimes agudos e crônicos.</p> <p><b>Resultados:</b> Em animais, o THC reduz fortemente a alodinia, mas em doses que causam alta toxicidade comportamental (sedação e catalepsia via CB1). O CBD alivia a alodinia mecânica com alto índice terapêutico, operando por vias independentes do CB1. Combinações fixas (THC:CBD) falham em expandir substancialmente a janela terapêutica devido ao sinergismo de efeitos colaterais.</p> <p><b>Conclusões:</b> O uso de extratos ricos em THC é limitado clinicamente por sua estreita janela terapêutica. O CBD desponta como alternativa</p> |

|                            |      |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |      |                                                                                                                                                                                                                                              | mais segura, e as futuras estratégias devem focar em mecanismos independentes do receptor CB1 (como canais iônicos) para contornar os efeitos colaterais centrais.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Robinson, D. et al.</b> | 2025 | <p>Avaliar os efeitos a longo prazo (eficácia e segurança) da cannabis inalada como terapia adjuvante para a neuropatia diabética dolorosa refratária.</p> <p>Estudo observacional longitudinal prospectivo (acompanham ento de 5 anos).</p> | <p><b>População:</b> 52 pacientes adultos com neuropatia diabética dolorosa refratária a pelo menos três linhas de analgésicos prévios.</p> <p><b>Intervenções:</b> Cannabis de grau médico inalada (aprox. 20% THC e &lt;1% CBD), titulada individualmente via fumo ou vaporização.</p> <p><b>Resultados:</b> Observou-se redução drástica nos escores de dor (de 9,0 para 2,0) e na interferência funcional. Houve uma melhora metabólica significativa (redução da HbA1c de 9,77% para 7,79%) e um expressivo efeito poupador de opioides, reduzindo equivalentes de morfina de 66,8 mg para 4,5 mg. Efeitos adversos foram leves e raros (15,4%).</p> <p><b>Conclusões:</b> A cannabis inalada demonstrou eficácia analgésica sustentada por 5 anos, melhora do controle glicêmico e uma marcante</p> |

---

redução no consumo de opioides e gabapentinoides, exibindo um perfil de segurança altamente favorável a longo prazo nesta coorte.

---

Fonte: elaborada pelos próprios autores

A análise dos dados da tabela 1 mostra que os estudos se concentraram em diferentes etiologias da dor neuropática, incluindo radiculopatia lombar, lesão da medula espinhal, esclerose múltipla e neuropatia diabética dolorosa. Os achados apontam uma dicotomia nos resultados de eficácia: enquanto intervenções baseadas em canabinoides demonstraram alívio significativo da dor, melhora no sono e função física em grande parte dos estudos, pesquisas focadas em subpopulações específicas, como lesão medular, apontaram ausência de superioridade em relação ao placebo ou outras terapias de primeira linha.

Ademais, os resultados evidenciaram que os efeitos adversos associados ao uso de fitocannabinoides, especialmente o tetrahydrocannabinol (THC), são predominantemente de ordem do sistema nervoso central (sonolência, tontura), classificados majoritariamente como leves a moderados, sendo os eventos adversos graves considerados raros.

## **4.2 Discussões**

### **4.2.1 Mecanismos de Ação e a Modulação Fisiológica da Dor**

A literatura revisada confirma que o sistema endocanabinoide (SEC) possui uma base fisiológica sólida para o manejo da dor neuropática. Campos et al. (2021) e Sabo e Baptista (2023) corroboram que a eficácia analgésica se consolida pela ativação dos receptores CB1 e CB2 em sítios espinhais e supraespinhais. Essa ativação promove a regulação da plasticidade sináptica e suprime ativamente a reatividade glial (micróglia e astrócitos), reduzindo drasticamente a neuroinflamação subjacente à sensibilização central.

Além dos mecanismos moleculares inibitórios, Weizman et al. (2024) trouxeram uma outra perspectiva ao demonstrar que a modulação da dor pelo THC não ocorre apenas via bloqueio de sinais nociceptivos, mas também através de alterações no sistema nervoso autônomo. A administração de THC deslocou o equilíbrio autonômico, elevando a atividade parassimpática e melhorando a eficiência da inibição descendente da dor por meio de efeitos *top-down* supraespinhais.

#### **4.2.2 Eficácia Clínica**

A eficácia clínica dos medicamentos à base de cannabis (CBMs) apresentou-se como altamente dependente da origem da dor neuropática. De acordo com a revisão de Almuntashiri et al. (2025), a maioria dos ensaios clínicos (15 de 22) relatou reduções significativas na dor crônica. Em um estudo observacional de longo prazo, Robinson et al. (2025) observaram que pacientes com neuropatia diabética refratária apresentaram uma queda drástica nos escores de dor (de 9,0 para 2,0) após o uso contínuo de cannabis inalada, sustentando essa eficácia por um período de cinco anos.

Em contrapartida, os dados não suportam o uso universal dos canabinoides para todas as neuropatias. Em pacientes com lesão da medula espinhal, Thomas et al. (2022) e Ling et al. (2022) demonstraram que a cannabis e seus derivados possuíam eficácia comparável ao placebo e estatisticamente inferior a drogas como gabapentina, cetamina e toxina botulínica A, não sendo recomendados como tratamento de primeira linha para esta população devido aos riscos associados à saúde mental. Da mesma forma, Filippini et al. (2022) constataram que, embora o nabiximols seja eficaz para a espasticidade na Esclerose Múltipla, seu efeito na dor neuropática crônica permanece altamente incerto.

#### **4.2.3 O Efeito Poupador de Opioides e a Adesão Terapêutica**

Um dos aspectos mais promissores do uso de canabinoides é o seu potencial para mitigar a atual crise de opioides. Jeddi et al. (2024), por meio de uma metanálise de rede englobando mais de 22.000 pacientes, concluíram que a cannabis medicinal apresenta uma eficácia analgésica comparável à dos opioides para dor crônica não oncológica. O diferencial clínico vital evidenciado pelos autores foi a tolerabilidade: a cannabis

apresentou um risco significativamente menor de abandono de tratamento em decorrência de efeitos adversos.

O estudo prolongado de Robinson et al. (2025) reforça essa tese na prática clínica do "mundo real", registrando um expressivo efeito poupador de opioides, reduzindo o consumo de equivalentes de morfina de 66,8 mg para apenas 4,5 mg ao longo de cinco anos em pacientes diabéticos. Contudo, é importante ressaltar a cautela trazida por Nielsen et al. (2022), que advertem que, embora modelos pré-clínicos apontem um forte potencial poupador, ensaios randomizados de alta qualidade ainda não conseguiram replicar de forma robusta esse sinergismo na dor aguda ou oncológica.

#### **4.2.4 Perfil de Segurança e a Estreita Janela Terapêutica do THC**

A segurança dos CBMs foi amplamente validada pelos estudos revisados. Bennici et al. (2021) classificaram o perfil da cannabis como globalmente seguro, com reações adversas sendo predominantemente do sistema nervoso central (sonolência, tontura), mas transitórias e estritamente dependentes da dose de THC.

Apesar dessa segurança geral, Sokolaj et al. (2024) elucidaram um dos maiores desafios translacionais: o THC possui uma janela terapêutica extremamente estreita. Em doses suficientes para abolir a alodinia mecânica com eficácia máxima, o THC gera toxicidade comportamental e sedação mediada pelo receptor CB1. Essa característica psicoativa não apenas limita o escalonamento de doses na prática clínica, mas também introduz um alto risco de viés metodológico nos ensaios clínicos, uma vez que a quebra do duplo-cego ("unblinding") é frequente, inflando artificialmente as taxas de resposta em comparação ao grupo placebo, conforme alertado por Almuntashiri et al. (2025) e Filippini et al. (2022). O Canabidiol (CBD), operando de forma independente do CB1, desponta como uma alternativa com maior margem de segurança para contornar esses efeitos limitantes.

## **5 Conclusão**

A presente revisão integrativa evidencia que o sistema endocanabinoide exerce

uma influência substancial na modulação da dor neuropática. Mecanicamente, a ativação dos receptores CB1 e CB2 demonstra grande capacidade de reduzir a neuroinflamação, modular a hiperalgesia e promover a inibição descendente da dor, estabelecendo os canabinoides como alvos terapêuticos fundamentais.

A literatura aponta que os medicamentos à base de cannabis, particularmente a combinação de THC e CBD, apresentam benefícios clínicos tangíveis, especialmente em condições como a neuropatia diabética refratária, na qual promovem alívio sustentado da dor e expressiva redução na dependência de opioides e anticonvulsivantes. Além disso, quando comparados aos opioides de forma geral, os canabinoides exibem eficácia semelhante aliada a uma menor taxa de descontinuação por efeitos adversos.

Apesar do perfil de segurança favorável, as evidências impõem ressalvas. O benefício clínico não é uniforme para todas as etiologias, demonstrando eficácia inferior aos tratamentos convencionais em quadros como a lesão da medula espinhal. Ademais, a psicoatividade do THC confere uma estreita janela terapêutica e introduz vieses metodológicos (quebra de cegamento) que dificultam a padronização das evidências.

Conclui-se, portanto, que a cannabis medicinal não deve ser encarada como uma panaceia, mas sim como uma ferramenta farmacológica válida, segura e promissora no arsenal contra a dor crônica. Futuras pesquisas clínicas devem focar no desenvolvimento de terapias ricas em CBD e na modulação de vias independentes de receptores psicoativos, além da padronização posológica, para maximizar os benefícios analgésicos mitigando a toxicidade central.

## **Referências**

ALMUNTASHIRI, Nawaf; EL SHARAZLY, Basma M.; CARTER, Wayne G. Are Cannabis-Based Medicines a Useful Treatment for Neuropathic Pain? A Systematic Review. **Biomolecules**, v. 15, n. 6, p. 816, jun. 2025.

BARROS, G. A. M.; COLHADO, O. C. G.; GIUBLIN, M. L. **Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain**. Revista da Dor, v. 17, p. S15-S19, 2016.

BATES, D. et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. **Pain Medicine**, v. 20, p. S2-S12, 2019.

BENNICI, Alessandra *et al.* Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. **Molecules**, v. 26, n. 20, p. 6257, out. 2021.

BOUHASIRA, D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 1-2, p. 16-25, 2019.

CAMPOS, Raquel Maria P. *et al.* Cannabinoid Therapeutics in Chronic Neuropathic Pain: From Animal Research to Human Treatment. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 785176, nov. 2021.

CECÍLIO, Shoraya A. J.; JÚNIOR, José Oswaldo de Oliveira. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. **BrJP**, vol.6, nSuppl. 2, p.146-152, 2023.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20230057>.

COLLOCA, Luana et al. Dor neuropática. **Nature reviews Disease primers** , v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.

DE OLIVEIRA, Rogério Adas Ayres et al. Tratamento farmacológico da dor neuropática central: consenso da Academia Brasileira de Neurologia. **Brazilian Academy of Neurology**. Arq. Neuro-Psiquiatr. 78 (11), 2020.  
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20200166>.

DE SOUZA, Amanda Aparecida Fernandes et al. Cannabis sativa: uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor crônica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 20-20, 2019.

ELLER-SMITH, O. C.; NICOL, A. L.; CHRISTIANSON, J. A. Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 35, 2018.

ERCOLE, Flávia Falci; DE MELO, Laís Samara; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, 2014.

CAMPOS, Raquel Maria P. *et al.* Cannabinoid Therapeutics in Chronic Neuropathic Pain: From Animal Research to Human Treatment. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 785176, nov. 2021.

FINNERUP, N. B. *et al.* Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599-1606, 2016.

FONSECA, Hellen Hercília Vilhena *et al.* Nível de evidência científica de artigos sobre fisioterapia motora em pacientes críticos no Brasil: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 26, n. 1, 2019.

GILRON, I.; BARON, R.; JENSEN, T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 4, p. 532-545, 2015.

HILL, Matthew. Perspective: Be clear about the real risks. **Nature**, v. 525, n. 7570, p. S14-S14, 2015.

JACOB, Maria Teresa RJ; MILANI, Beatriz Jacob. Inibição retrógrada das vias centrais hiperativas nas dores nociplásticas. **BrJP**, v. 6, p. 120-125, 2023.

JEDDI, Haron M. *et al.* Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. **BMJ Open**, v. 14, n. 4, p. e068182, 2024.

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 924-935, 2014.

LING, Hui-Qi *et al.* Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 818522, mar. 2022.

LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477-2482, 2018.

MARINHO, Alexandre Magno da Nóbrega; DA SILVA-NETO, Ricardo Wagner Gomes. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides. **BrJP** ; 6(supl.1): 31-37, 2023.  
<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230010-pt>.

MACHADO, Gabriel Gonçalves et al. O uso de canabinoides como terapia para dor neuropática. **Revista Foco (Interdisciplinary Studies Journal)** 16(6), 2023.

MACHADO-DUQUE, M. E. et al. Evaluation of treatment patterns and direct costs associated with the management of neuropathic pain. **Pain Research and Management**, v. 2020, p. 9353940, 2020.

MATIAS, Gabriel Ferreira Setton et al. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, e25411326586, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsdv11i3.26586>

MÜCKE, Martin et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, 2018.

NIELSEN, Suzanne *et al.* Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 7, p. 1315-1330, jun. 2022.

PEREIRA, Anamaria Falcão. Participação do sistema endocanabinoide na neuromodulação da neuropatia sensitiva periférica induzida por oxaliplatina em camundongos. 2020.

PETZKE, Frank et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. **CNS drugs**, v. 36, n. 1, p. 31-44, 2022. doi: 10.1007/s40263-021-00879-w.

ROBINSON, Dror *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Inhaled Cannabis Therapy for Painful Diabetic Neuropathy: A 5-Year Longitudinal Observational Study. **Biomedicines**, v. 13, n. 10, p. 2406, set. 2025.

ROSENBERGER, D. C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 589-624, 2020.

SABO, Helena Wohlers; BAPTISTA, Ana Gabriela. Neuropatias e o uso de canabinoides como estratégia terapêutica. **BrJP**, São Paulo, v. 6, supl. 1, p. S54-S59, 2023.

SOKOLAJ, Eddy *et al.* Cannabis constituents for chronic neuropathic pain: reconciling the clinical and animal evidence. **Journal of Neurochemistry**, v. 128, n. 4, p. e15964, 2024.

SOUSA, Ilary Gondim Dias; MARQUES, Nilza Moura. Descobertas sobre o uso de cannabis na doença de Alzheimer: uma revisão da literatura. In: **Congresso Internacional de Envelhecimento Humano**. 2019.

TAMBELI, Claudia Herrera et al. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. **BrJP**, v. 6, p. 49-53, 2023.

THOMAS, Pavithra A.; CARTER, Gregory T.; BOMBARDIER, Charles H. A scoping review on the effect of cannabis on pain intensity in people with spinal cord injury. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 44, n. 5, p. 656-664, 2021.

TORTA, R.; IERACI, V.; ZIZZI, F. A review of the emotional aspects of neuropathic pain: from comorbidity to co-pathogenesis. **Pain Therapy**, v. 6, n. 1, p. 11-17, 2017.

TRUINI, A. A review of neuropathic pain: from diagnostic tests to mechanisms. **Pain Therapy**, v. 6, n. 1, p. 5-9, 2017.

WEIZMAN, Libat *et al.* Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) Increases Parasympathetic Activity and Supraspinal Conditioned Pain Modulation in Chronic Neuropathic Pain Male Patients: A Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **CNS Drugs**, v. 38, n. 5, p. 375-385, maio 2024.

WOLLER, S. A. et al. An overview of pathways encoding nociception. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35, p. 40-46, 2017.

ZHANG, Hai-Ying et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. **Addiction biology**, v. 22, n. 3, p. 752-765, 2017.