

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Gabriel Schultz Pungirum  
Marcelo Pereira Costa  
Rafael Dias Moura Farias da Paixão  
Virgilio Camargo Leite**

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL NO  
TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM CUIDADOS  
PALIATIVOS: revisão de literatura**

**IPATINGA-MG**

**2022**

**Gabriel Schultz Pungirum**  
**Marcelo Pereira Costa**  
**Rafael Dias Moura Farias da Paixão**  
**Virgilio Camargo Leite**

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL NO  
TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM CUIDADOS  
PALIATIVOS: revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a UNIVAÇO  
– União Educacional do Vale do Aço S.A., como requisito  
parcial à graduação no Curso de Medicina.

Orientador: Prof. Anderson de Almeida Rocha

**IPATINGA-MG**

**2022**

# EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM CUIDADOS PALIATIVOS: revisão de literatura

Gabriel Schultz Pungirum<sup>1</sup>; Marcelo Pereira Costa<sup>1</sup>; Rafael Dias Moura Farias da Paixão<sup>1</sup>; Virgilio Camargo Leite<sup>1</sup>; **Anderson de Almeida Rocha<sup>2</sup>**

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

## Resumo

**Introdução:** o canabidiol tem sido associado ao tratamento da dor crônica em cuidados paliativos, carecendo ainda de aprofundamento das pesquisas e disseminação do conhecimento já adquirido, ampliando as discussões científicas. **Objetivos:** avaliar os efeitos terapêuticos do canabidiol no tratamento da dor crônica em cuidados paliativos, relatados em estudos, de forma a colaborar na compreensão de sua efetividade e limitações. **Método:** pesquisa exploratória, com procedimento metodológico de revisão narrativa da literatura. A pesquisa foi realizada nas bases de dados em saúde *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, UpTODATE e Biblioteca Cochrane a partir da aplicação dos descritores em saúde (DECS) dor crônica OR dor AND Canabidiol AND cuidados paliativos. Foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos e em periódicos classificados com Qualis igual ou superior a B3 ou Fator de Impacto (FI) superior a 1,0. **Desenvolvimento:** o estudo revelou que os cuidados paliativos são estratégias terapêuticas das mais importantes para atender com eficácia e integralidade pessoas com doenças que ameaçam a continuidade da vida. A dor crônica é um dos aspectos que mais afeta o bem-estar desses pacientes. Os estudos com o canabidiol como uma das alternativas ao tratamento da dor crônica em cuidados paliativos, indicou que o tetrahydrocannabinol e o canabidiol são os dois extratos da *Cannabis sativa* mais utilizados e conhecidos nas práticas e estudos em saúde, com pesquisas indicando potencial de ambos, juntos ou individualmente para o manejo da dor crônica em cuidados paliativos, com maior eficácia na dor neuropática. Os efeitos adversos são importantes limitadores do uso dessas substâncias. **Conclusão:** são essenciais que sejam realizados ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a toxicidade de uma variedade de proporções de tetrahydrocannabinol e o canabidiol, isolados ou em conjunto, de forma que seja possível estabelecer diretrizes e protocolos seguros e que beneficiem pessoas em cuidados paliativos que sofrem com os efeitos da dor crônica, dado o seu grande potencial terapêutico agindo de forma efetiva quando outras medicações já não conseguem atuar amenizando a dor

**Palavras-chave:** Dor Crônica. Canabidiol. Cuidados Paliativos.

## Introdução

No processo saúde/doença/tratamento, o cuidado se insere como ação/função central, tanto na promoção da saúde como na prevenção, contemplando tratamentos simples, complexos, alopáticos ou holísticos, bem como os cuidados paliativos (CP) (MELLO *et al.*, 2019). Esse cuidado em saúde não se limita aos processos e procedimentos com o objetivo exclusivo de cura ou utilizando meios alopáticos, mas envolve orientações, acompanhamento e processos terapêuticos que visam o bem-estar, a qualidade de vida e a mitigação de sintomas (MELLO *et al.*, 2019). Nesse conjunto de ações em prol da promoção da saúde, o cuidado paliativo se assenta como uma das medidas mais eficazes para reduzir significativamente o sofrimento dos sintomas em casos em que a cura deixa de ser possível ou a doença é potencialmente grave para ameaçar a vida do paciente (PATTON *et al.*, 2021).

Os CP consistem no conjunto de ações interdisciplinares que focam na integralidade do sujeito com o objetivo de prover o bem-estar às pessoas com doenças sem perspectiva de cura ou controle e, pela sua complexidade, exige equipe multiprofissional integrada e convergente e a atenção especial aos sintomas referidos pelo paciente ou diagnosticados clinicamente ou por exames (EVANGELISTA *et al.*, 2021). Entre os sintomas de maior relevância no trabalho em CP está o controle da dor que se configura como o quinto sinal vital. Essa é uma experiência subjetiva, complexa e individual, que afeta em grau moderado ou severo a maioria dos pacientes em CP, ao menos transitoriamente, mas em muitos casos é efetivamente crônica e, em qualquer dos casos afeta sobremaneira a qualidade de vida do paciente (SCHER *et al.*, 2018).

A dor crônica está presente em 5 das 11 principais condições por anos vividos com incapacidade e estão entre as principais causas da perda de qualidade de vida, de emprego e renda e aumento dos custos de saúde (MÜCKE *et al.*, 2018). Mesmo com significativa variedade de medicamentos disponíveis, o controle da dor crônica ainda é um dos grandes desafios das ciências da saúde, especialmente no âmbito dos CP (GOOD *et al.*, 2019).

Reconhecendo a dor como queixa principal e complexa em CP, novas terapêuticas têm sido experimentadas para atuar em prol da melhor qualidade de vida possível, tendo o canabidiol (CBD) como opção farmacológica para controle da dor

crônica em CP configurando uma alternativa com potencial ainda em estudo (MENG, *et al.*, 2020).

O sistema endocanabinóide tem despertado a atenção de pesquisadores que buscam alternativas às estratégias conhecidas de tratamento tanto na epileptogênese como na inibição da dor em CP, com base na farmacologia do uso de canabinóides exógenos para tratar algumas das condições mais frequentes e problemáticas de pacientes em CP, como a dor, falta de apetite, perda de peso, ansiedade e epilepsia resistente ao tratamento (DIVISIC *et al.*, 2021).

O CBD tem sido fortemente associado ao controle da dor crônica, carecendo de amplos estudos que permitam fomentar as evidências já conhecidas e que apontam para relativa efetividade no tratamento de diversas condições, entre elas a dor crônica (NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2017).

A eficácia do CBD como tratamento na dor crônica em CP, ainda não é bem elucidado e são pouco conhecidos os potenciais benefícios à saúde e de resposta fisiológica dos diferentes tipos de canabinóides e suas associações (CASARETT; BELIVEAU; ARBUS, 2019).

Nesse sentido, reconhecendo que, ao buscar meios para aliviar a dor em todas as suas dimensões e respeitando a individualidade do paciente, o profissional está garantindo o tratamento adequado, que não se limita a um método ou técnica, mas envolve um processo orientado pelo princípio da integralidade. Assim, o objetivo deste estudo é promover uma discussão sob os efeitos terapêuticos do CBD no tratamento da dor crônica em CP, relatados em estudos, de forma a colaborar na compreensão de sua efetividade e suas limitações.

## **Método**

O estudo se configura como pesquisa do tipo exploratória e descritiva, sendo utilizada como estratégia de pesquisa bibliográfica e como procedimento metodológico a revisão narrativa da literatura, utilizando-se de pesquisas anteriores, em documentos impressos, nesse estudo, exclusivamente em artigos.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados em saúde, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED. Também foram selecionadas revisões sistemáticas publicadas nas bases de dados UpTODATE e Biblioteca Cochrane.

Para a busca e seleção das publicações foram definidos os seguintes Descritores em Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): dor crônica OR dor AND Canabidiol AND cuidados paliativos (*Chronic Pain OR Pain AND Cannabidiol AND Palliative Care*).

Foram priorizados estudos publicados nos últimos cinco anos, em periódicos com Qualis igual ou superior a B3 ou Fator de Impacto (FI) igual ou superior a 1,0, com código aberto e cujo tema central foram pesquisas e definições diretamente relacionadas a utilização de medicamentos à base de extrato de Cs para o tratamento da dor crônica. Foram escolhidos 11 estudos para descrever resultados de pesquisas que no conjunto trazem o conjunto de informações abrangentes acerca do tema e abordam resultados, vieses e limitações, aspectos essenciais para a análise das informações e resultados. As informações acerca dos qualificadores dos periódicos estão detalhadas no apêndice A.

O resultado exploratório da pesquisa bibliográfica, vem descrito na sequência, de acordo com as categorias delineadas para o estudo: CP e dor crônica associada; o CBD como estratégia terapêutica a dor crônica em CP; resultados de estudos relacionados ao tema e a análises de eficácia, potenciais e limitações dessa estratégia terapêutica.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **CUIDADOS PALIATIVOS**

Os CP consistem em uma metodologia singular de cuidados em saúde, que objetiva dar assistência a pessoas em condições da doença em que o tratamento convencional apresenta pouca ou nenhuma efetividade e o diagnóstico é de impossibilidade de cura. O objetivo dos CP é essencialmente promover a qualidade de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, envolvendo as questões físicas, espirituais e psicossociais (LIKAR; NAHLER, 2017; MACDONALD; FARRAH, 2019). O trabalho é multiprofissional, dado que, a atenção deve ser integral e relaciona-se diretamente com as novas concepções em saúde, direcionadas a humanização, quando a técnica é aplicada em equidade com a atenção, o acolhimento, a personalização do atendimento e o respeito a integralidade do paciente e sempre baseado em evidências científicas (EVANGELISTA *et al.*, 2021).

A estruturação de CP foi organizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1990, sendo atualizada constantemente. Tem como base principal os seguintes princípios: proporcionar alívio para dor e outros sintomas estressantes como astenia, anorexia, dispneia e outras emergências; reafirmar vida e a morte como processos naturais; integrar os aspectos psicológicos, sociais e espirituais ao aspecto clínico de cuidado do paciente; não apressar ou adiar a morte; oferecer um sistema de apoio para ajudar a família a lidar com a doença do paciente, em seu próprio ambiente; oferecer um sistema de suporte para ajudar os pacientes a viverem o mais ativamente possível até sua morte; usar uma abordagem interdisciplinar para acessar necessidades clínicas e psicossociais dos pacientes e suas famílias, incluindo aconselhamento e suporte ao luto (WHO, 2020).

Estima-se que a cada ano 56,8 milhões de pessoas precisem de CP, sendo 67,1% adultos com idade superior a 50 anos e 7% de crianças. Desse total, 54% estão perto do fim da vida. Em torno de 76% dos adultos que necessitam de CP residem em países de baixa ou média renda, a maioria sem um sistema organizado de atendimento. Apenas 12% tem atendimento completo e adequado de CP (WHO, 2020).

O objetivo central dos CP é promover bem-estar e a melhor qualidade de vida possível dentro das condições de saúde/doença do indivíduo, entendendo-se que poupá-los da dor é princípio base para garantir a dignidade, o que deve ser buscado de todas as formas científicas possíveis. Compreender e priorizar a dor e os cuidados em saúde é atender aos princípios base das funções da saúde de humanização, integralidade e alívio dos sintomas (PATTON *et al.*, 2021).

### **Dor crônica em cuidados paliativos**

A dor é uma condição muito singular e de tal forma importante para compreender a condição de saúde/doença que sua prevalência é considerada o principal indicador para as necessidades de CP (WHO, 2020).

A dor referida pelo paciente pode se tratar de um sentir abstrato e o seu diagnóstico é realizado clinicamente pela observação e relato do paciente, assim como, através de escalas de mensuração, que devem ser adequadamente classificadas (ROLIM *et al.*, 2019). Considerando que a dor do paciente vai além daquela ligada aos receptores neurais, que são ativados por estímulos mecânicos,

térmicos ou químicos (nocicepção) e alcança as emoções, os sentidos e sentimentos (dor total), a queixa de dor não pode apenas ser ouvida pelos profissionais como um incômodo em uma ou várias partes do corpo físico (MELLO *et al.*, 2019).

Importante tipo de dor é a crônica que consiste em um processo de longa duração que, em geral, dura ou se repete por mais de três meses e que não apresenta os sinais de alerta agudos da nocicepção fisiológica. Afeta cerca de 20% das pessoas em todo o mundo e está presente de forma significativa nos processos de CP (UEBERALL; ESSNER; MUELLER-SCHWEFE, 2019).

Em pacientes com câncer, uma das condições em que há maior número de pessoas em CP, a dor pode ser constante ou intermitente e pode ser local ou sistêmica, quando relacionada ao mecanismo direto da invasão do tumor; decorrente de exames diagnósticos invasivos (biópsia), ou das terapias empregadas como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia e ainda pode ser decorrentes da condição de saúde mental do paciente como fatores psicossociais como depressão, ansiedade, catastrofização (MELLO *et al.*, 2019).

Estima-se que a dor relacionada ao câncer ocorra em até 60% dos pacientes submetidos a terapias anticâncer e em até 90% daqueles com doença neoplásica avançada (LICHTMAN *et al.*, 2018).

A dor neuropática, também está presente no contexto dos CP. É aquela proveniente de nervos danificados por lesão ou doença do sistema somatossensorial, diferente daquelas que são transmitidas pelos nervos saudáveis do tecido danificado (por exemplo, uma queda, um corte ou um joelho artrítico). Tem uma ampla variedade de causas potenciais (neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética, amputação, acidente vascular cerebral, lesão na medula espinhal, pós-cirurgia, pós-trauma, infecção) ligadas a perda de estímulos sensoriais (dormência) ou de ganho sensorial (alodinia) e com resposta aos tratamentos também muito diversas, devendo ser tratada de forma específica em sua condição e na estratégia medicamentosa (MÜCKE *et al.*, 2018).

Entre as dores crônicas, as que envolvem nervos danificados ou o envolvimento de mecanismos neuropáticos tendem a apresentar escores mais altos de queixas e intensidades da dor, assim como, mais condições incapacitantes, maior severidade na diminuição da qualidade de vida, no cotidiano, nos relacionamentos sociais e bem-estar psicológico, especialmente quando comparados as pessoas que sofrem de dor nociceptiva (UEBERALL; ESSNER; MUELLER-SCHWEFE, 2019).

Diagnosticar e mensurar a dor são parâmetros fundamentais para definir estratégias terapêuticas adequadas, sendo um dos critérios mais utilizados e importantes na prática clínica. Entretanto, não é tarefa simples, pois envolve um conjunto complexo e individualizado de sinais e sintomas, quais sejam: emocionais, físicos, sensitivos e cognitivos. Uma das deficiências nas práticas em saúde é o uso do tradicional método unidimensional, ou seja, em geral apenas os sintomas físicos são levados em conta utilizando simples escalas numéricas, quando o diagnóstico da dor exige o uso de ferramentas multidimensionais baseado em questionários específicos para mensuração da dor (MELLO *et al.*, 2019).

## CANABIDIOL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

A *Cannabis sativa* (Cs), na história contemporânea, é uma novidade como medicamento no tratamento em saúde, porém, tem um longo histórico na medicina antiga. Escritos chineses apontam que em 2737 a.C., era prescrita para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga. Na medicina tradicional Indiana era utilizada para analgesia e sedação, como relaxante muscular, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético e no tratamento de desintoxicação pelo álcool e opióides. Há relatos de que a Cs foi utilizada no tratamento de câncer há pelo menos 2.500 anos (LIKAR; KÖSTENBERGER; NAHLER, 2020; LIKAR; NAHLER, 2017).

Em 1986, o extrato de Cs delta-9-tetrahydrocannabinol foi desenvolvido como um medicamento autônomo inicialmente aprovado para o tratamento de náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia e, em 1992, ampliado para tratamento de anorexia em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) (ABRAMS, 2019).

O CBD é uma substância extraída da Cs, planta que possui mais de 500 compostos bioativos conhecidos. Desses, cerca de 70 fitocannabinóides, que consistem em compostos químicos naturais com potencial para ativar receptores que regulam o sistema imunológico e o sistema nervoso, tem sido regularmente pesquisados com o objetivo de verificar sua eficácia na área da saúde física e/ou mental (GOOD *et al.*, 2019).

São diversos produtos à base de CBD em uso em alguns países ou em estudo, destacando-se: tetrahydrocannabinol (THC); canabidiol (CBD); dronabinol (THC

produzido semi-sinteticamente); nabilona (THC totalmente produzido sinteticamente) e uma combinação de THC e CBD (RADBRUCH; SCHÄFER, 2016). Dentre os múltiplos canabidióides, os mais conhecidos são o delta-9-tetrahydrocannabinol THC e o CBD, com diversos medicamentos aprovados em países europeus, Canadá e Estados Unidos (GOOD *et al.*, 2019; OBEROI *et al.*, 2021). As vias de administração incluem oral, inalatória, sublingual, tópica ou intravenosa (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

O THC é reconhecido como o principal componente psicoativo e físico dos canabidióides e potencialmente eficaz no controle da dor, melhora da náusea e relaxamento dos músculos (GOOD *et al.*, 2019; VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019; (MACDONALD; FARRAH, 2019).

O processo de controle da dor pelo THC ocorre através do receptor endocanabinoide tipo 1 (CB1) e receptor endocanabinoide tipo 2 (CB2) (GOOD *et al.* 2019; VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019; SENDEROVICH *et al.*, 2021). O receptor CB1 que se localiza nos neurônios centrais e periféricos, afeta a cognição, a memória, o controle das funções motoras e a analgesia. O receptor CB2 é encontrado principalmente em células imunes, alterando a liberação de citocinas e migração celular no sistema nervoso central e periférico. O CB1 é o receptor canabinoide principal, mais abundante do cérebro e atuando como agonista (GOOD *et al.* 2019; VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019; SENDEROVICH *et al.*, 2021). O THC é o principal ingrediente bioativo da Cs e tem capacidade de se ligar tanto ao receptor CB1 como ao CB2 com igual afinidade, imitando os efeitos dos canabinóides endógenos (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

O CBD é o segundo composto farmacologicamente ativo mais prevalente na Cs e tem muito pouco ou nenhum efeito psicotrópico (MACDONALD; FARRAH, 2019). Tem apresentado bons resultados no tratamento da ansiedade, psicose, inflamação, epilepsia e demonstrou efeitos neuroprotetores (GOOD *et al.*, 2019). Funciona através de uma variedade de ações farmacológicas complexas, como a inibição da recaptação de endocanabinóides, ativação do receptor 55 acoplado à proteína vanilóide-1 (receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 - TRPV1). Esses receptores não seletivos expressos em várias regiões do sistema nervoso central como o bulbo olfatório, córtex, hipocampo, hipotálamo e mesencéfalo, indicam as funções diversas desse sistema, além de colaborarem no controle de estados emocionais variadas (VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019).

O CBD atua no potencial transitório do receptor e aumento da atividade da serotonina 5-HT<sub>1a</sub> (subtipo de receptor 5-HT que se une aos neurotransmissores de serotonina endógenos). Essa molécula biológica desempenha um importante papel no sistema nervoso, com diversas funções, como a liberação de alguns hormônios, regulação do sono, temperatura corporal, apetite, humor, atividade motora e funções cognitivas (VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019).

O CBD, portanto, não atua diretamente nos receptores CB1 e CB2. Suas funções são: estimular o organismo a utilizar seus canabinóides endógenos; aumentar a atividade dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1a</sub> (5-HT<sub>1a</sub>R) para mediar sintomas ansiolíticos e depressivos; atenuar as vias neuronais excitatórias no sistema nervoso central, ao se ligar aos receptores inibitórios de glicina A1 e A3 (tipos de neurotransmissores que atuam com efeitos inibitórios sobre o neurônio) fazendo diminuir a probabilidade deste disparar um potencial de ação de inibir o receptor A<sub>2a</sub> de adenosina (rA<sub>2a</sub>), reduzindo o transporte de adenosina (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

A associação de THC e CBD tem sido potencialmente benéfica, demonstrando-se positiva para o controle da dor e para mitigar possíveis efeitos isolados do THC. Além disso o CBD atua como mediador de muitos dos efeitos psicotrópicos adversos do THC, apesar dos estudos ainda esparsos (GOOD *et al.*, 2019).

Os canabinóides têm sido utilizados e estudados como potenciais princípios ativos para medicamentos destinados ao tratamento à dor crônica (SENDEROVICH *et al.*, 2021). Alguns desses estudos são apresentados na sequência.

## RESULTADOS DE ESTUDOS REALIZADOS

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar a eficácia do canabinóides, em suas diversas formas, para o controle da dor crônica em pacientes em CP, indicando um grande progresso no embasamento científico para mostrar o potencial terapêutico desses extratos.

Um estudo realizado em uma instituição de CP da Flórida, nos Estados Unidos, teve como objetivo de descrever os padrões iniciais de uso de THC e CBD de pacientes em CP. Do total de pacientes da instituição 24% faziam uso de THC, sendo que desses, 50% desses utilizavam diariamente e 71% iniciaram o uso após o diagnóstico da doença e do tratamento em CP e todos relataram sensação de melhora

na dor, no apetite e na náusea. Outros 24% usaram CBD e relataram melhora no bem-estar com poucos efeitos colaterais. O estudo, baseado em relatos dos próprios pacientes, pode apresentar muitos vieses. Além disso, revelou a necessidade de melhor capacitar os profissionais em saúde para lidar com as crenças e percepções dos pacientes acerca do uso dos canabinóides, especialmente do uso descontrolado ou da resistência total em utilizar como estratégia terapêutica médica (HIGHET *et al.*, 2020).

Já a revisão sistemática, realizada em 2017, selecionou ensaios clínicos, envolvendo 1750 pessoas, que usaram produtos de Cs para tratar condições com dor neuropática crônica em adultos. Entre os estudos, 10 deles compararam spray bucal com uma combinação derivada de plantas de THC e CBD, com grupo controle (placebo); um estudo analisou um ingrediente anti-inflamatório da Cs, contra placebo; dois estudos compararam Cs herbácea inalada e THC derivado de plantas de Cs com placebo; dois estudos compararam um canabinóide sintético que imita os efeitos do THC (nabilone®) com placebo e um estudo comparou com um analgésico (dihidrocodeína®) (MÜCKE *et al.*, 2018).

Mücke *et al* (2018), agruparam os resultados dos 16 estudos selecionados, utilizando a ferramenta *Cochrane 'Risk of bias'* e concluíram que o uso agrupado de THC e CBD (em qualquer forma) traz alívio a dor substancial (média de 50%); a dor moderada (média de 30%); melhora global, nos problemas de sono e no sofrimento psicológico, quando comparado ao placebo. A exceção foi com a Cs herbácea que não apresentou resultado diferente do placebo na redução da dor. Os efeitos colaterais que os pacientes sentiram mais desconfortáveis foram sonolência, tontura e confusão mental (MÜCKE *et al.*, 2018).

Estudo de coorte retrospectivo baseado em registros eletrônicos realizado com 2.431 pacientes, objetivando determinar as contribuições relativas do THC e do CBD para a autoavaliação de eficácia dos pacientes para sintomas comuns de CP revelou o aumento da proporção de THC e CBD aumentadas em relação ao usual, demonstraram maior eficácia para a dor neuropática. O cálculo foi feito da seguinte maneira: ao calcular a porcentagem de THC em cada produto dividindo o teor de THC pela soma do teor de THC e CBD temos uma expressão da proporção THC:CBD, expressa em uma escala de 0 a 100. Por exemplo, uma concentração que incluísse 10% de conteúdo de THC incluiria 90% de conteúdo de CBD. A taxa geral de melhora

para a dor neuropática foi de 47% com intervalo de confiança de 95% [IC]: 35,3–59,0 (CASARETT; BELIVEAU; ARBUS, 2019).

Esse estudo ainda demonstrou que a proporção THC:CBD é um atributo importante que deve ser considerado nas decisões de tratamento, especialmente para o tratamento da dor neuropática, insônia e sintomas depressivos, para os quais essa proporção parece explicar a variação considerável na eficácia percebida. Para a dor neuropática em particular, um aumento na razão THC:CBD (mais THC e menos CBD) mais que dobrou a percepção de eficácia. O estudo ainda demonstrou que o CBD oferece benefícios no tratamento da dor neuropática e há indicações de que as formulações somente de CBD podem ser eficazes, restando buscar a dosagem e a forma de aplicação, além de evidências mais consistentes (CASARETT; BELIVEAU; ARBUS, 2019).

Hauser e colaboradores (2017) realizaram estudo de revisão sistemática com foco em selecionar e avaliar método e resultados de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais prospectivos de longo prazo sobre o uso de canabinóides no tratamento da dor e medicina paliativa. Apenas 11 estudos atenderam aos critérios de seleção, sendo três de alta qualidade metodológica e oito de qualidade moderada. Entre os resultados destacados estão: evidências inadequadas para qualquer benefício dos canabinóides (THC:CBD) para tratar a dor do câncer, dor de origem reumática ou gastrointestinal ou anorexia no câncer ou SIDA. O tratamento com medicamentos à base de Cs está associado a efeitos colaterais no sistema nervoso central com sintomas psiquiátricos. Por outro lado, os estudos relativos a dor neuropática, apresentaram resultados satisfatórios na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Dois estudos não observaram aumento estatisticamente significativo na incidência de eventos adversos graves para canabinóides em comparação com placebo na dor neuropática ou oncológica. Outros três apresentaram resultados opostos. Os dados de estudos existentes não permitem recomendações claras para orientar os médicos prescritores sobre como dosar Cs medicinal, seja no que diz respeito à relação THC:CBD ou à dosagem para indicações específicas em CP (HÄUSER *et al.*, 2017).

Ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo em pacientes com câncer avançado com dor não controlada mesmo utilizando opióides, utilizou na pesquisa o medicamento Nabiximols (Sativex®), um spray para mucosa oral formulado a partir de extratos de Cs, contendo THC:CBD na

proporção de aproximadamente 1:1. Os pacientes que usaram Nabiximols demonstraram um efeito de tratamento numericamente favorável para escores médios diários de dor no percentual de 10,7%, em comparação com 4,5% no grupo placebo, resultando em uma diferença de tratamento de 3,41% (IC 95%: 0,00%-8,16%;  $P = 0,0854$ ). Pacientes que utilizaram menor dosagem de opióides tiveram melhores resultados na redução da dor crônica, indicando que é fundamental investigações das possíveis interações entre esses medicamentos ou suas dosagens (LICHTMAN *et al.*, 2018).

A análise de resultados de alguns estudos tem apontado para a eficiência dos canabinóides como analgésicos sinérgicos com os opióides, prevenindo o desenvolvimento de tolerância aos opióides e reestimulando a analgesia após uma dosagem prévia de opiáceos não ter produzido os efeitos desejados. Como a morfina induz a regulação positiva de CB2 com respostas inflamatórias na microglia ativada (e função imune potencialmente anormal), os canabinóides tendem a neutralizar esse efeito indesejado (LIKAR; NAHLER, 2017).

A dor crônica em CP pediátricos também foi analisada, especificamente em um departamento de CP pediátricos na Itália, com seis crianças com sintomas resistentes e sofrimento global, utilizando cannabis FM2 (Farmacêutico Militare 2 canabinóides®), que consiste em um pó de inflorescências femininas não fertilizadas contendo 5–8% de THC e 7,5–12% de CBD, ministrado durante um ano, iniciando com doses baixas (0,1 mg/kg/dia) e a dosagem efetiva foi alcançada aumentando progressivamente a dose diária durante sete dias, até alcançar 1mg/kg/dia. Os efeitos colaterais (sonolência, euforia, inquietação e taquicardia) foram leves e transitórios, com resolução espontânea ou obtida pela modificação do esquema de administração. O efeito sobre a dor crônica, em comparação com os analgésicos, intensidade dos episódios e dias sem dor, foi diverso, porém, de forma geral apresentou melhora da dor resistente ao tratamento (DIVISIC *et al.*, 2021).

No Canadá, duas diretrizes baseadas em evidências, recomendam o uso do CBD para a dor crônica em CP, somente em casos de sintomas refratários e desde que os efeitos adversos sejam cuidadosamente considerados, ou quando os outros tratamentos falharem, também levando em conta os riscos de interações medicamentosas (MACDONALD; FARRAH, 2019).

Na Alemanha, foi realizado estudo de coorte não intervencionista de pacientes com dor crônica efetivamente diagnosticada que iniciaram um tratamento com spray

oromucoso THC:CBD como parte dos cuidados de rotina. Oitocentos pacientes foram acompanhados, durante 12 semanas e muitos deles, mantiveram outros tratamentos de primeira e segunda linha para dor crônica. Os resultados, que não levaram em conta o uso de outros medicamentos e nem fez comparação com grupo controle, mostraram melhora significativa na amenização da dor crônica, assim como dos seus efeitos no apetite, bem-estar geral, sono e outros elementos de qualidade de vida, prejudicados pela dor crônica. Foram avaliados nove fatores relacionados a dor crônica: intensidade da dor (PIX), incapacidades relacionadas à dor na vida diária (mPDI), sono, bem-estar geral (MQHMF), qualidade de vida física (SF 12 -PCS) e mental (SF 12 -MCS), depressão (DASS-D), ansiedade (DASS-A) e estresse (DASS-S). Os resultados mostraram que metade dos pacientes que se mantiveram no tratamento durante as 12 semanas apresentaram melhoras em todos os nove fatores analisados e outros 50% apresentaram melhora em cinco ou menos fatores. Pacientes com dor neuropática tiveram escores mais positivos do que aqueles com dor mista ou nociceptiva (UEBERALL; ESSNER; MUELLER-SCHWEFE, 2019).

Na Europa, foi realizada uma força tarefa pela Federação Europeia da Dor (EFIC), com o objetivo de verificar o status de aprovação de todos os tipos de medicamentos à base de Cs no continente, bem como, a cobertura de custos e a existência de documento com a posição das associações médicas de cada país sobre o uso de Cs medicinal para dor crônica e para controle de sintomas em CP. O resultado do levantamento revelou que há uma variedade enorme de produtos, medicamentos, diretrizes e recomendações nos diversos países europeus, sem padronização e regulamentação ainda frágil e pouco coesa (KRCEVSKI-SKVARC; WELLS; HÄUSER, 2018).

Logo abaixo segue uma tabela com os estudos para melhor entendimento dos resultados:

Instituição de CP da Flórida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24% faziam uso de THC - todos relataram sensação de melhora na dor.</li> <li>• 24% usaram CBD - relataram melhora no bem-estar com poucos efeitos colaterais.</li> </ul>
------------------------------	---

<p>Revisão sistemática de ensaios clínicos – 1750 pessoas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso agrupado de THC e CBD (em qualquer forma). Alívio a dor substancial (média de 50%) e da dor moderada (média de 30%).</li> <li>• Cs herbácea (vaporizada) não apresentou resultado diferente do placebo na redução da dor.</li> </ul>
<p>Estudo de coorte retrospectivo - 2.431 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporções adequadas da associação de THC e CBD. Taxa geral de melhora para a dor neuropática foi de 47%.</li> <li>• O CBD isolado oferece benefícios no tratamento da dor neuropática.</li> </ul>
<p>Revisão sistemática – 11 estudos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidências inadequadas para benefício dos canabinóides (THC:CBD) para dor do câncer, dor de origem reumática ou gastrointestinal ou anorexia no câncer ou SIDA.</li> <li>• Estudos relativos a dor neuropática, apresentaram resultados satisfatórios na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida.</li> <li>• O tratamento está associado a efeitos colaterais no sistema nervoso central com sintomas psiquiátricos.</li> </ul>
<p>Ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo - pacientes com câncer avançado e dor descontrolada, utilizando opióides</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamento Nabiximols spray oromucoso (Sativex®), contendo THC:CBD na proporção de aproximadamente 1:1 por grau de equivalência.</li> <li>• Efeito de tratamento numericamente favorável para escores médios diários de dor no percentual de 10,7%, em comparação com 4,5% no grupo placebo, resultando em uma diferença de tratamento de 3,41% (IC 95%: 0,00%-8,16%; <math>P = 0,0854</math>).</li> </ul>
<p>Dor crônica em CP pediátricos – Itália – seis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmacêutico Militare 2 canabinóides®, contendo 5–8% de THC e 7,5–12% de CBD, ministrado durante um ano.</li> </ul>

crianças com sintomas resistentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De forma geral apresentou melhora da dor resistente ao tratamento.</li> </ul>
Canadá	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duas diretrizes baseadas em evidências, recomendam o uso do CBD para a dor crônica em CP, somente em casos de sintomas refratários e desde que os efeitos adversos sejam cuidadosamente considerados, ou quando os outros tratamentos falharem.</li> </ul>
Estudo de coorte não intervencionista de pacientes com dor crônica – Alemanha - 800 pacientes – 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spray oromucoso THC:CBD. Foram avaliados nove fatores relacionados a dor crônica: intensidade da dor (PIX), incapacidades relacionadas à dor na vida diária (mPDI), sono, bem-estar geral (MQHHF), qualidade de vida física (SF 12 -PCS) e mental (SF 12 -MCS), depressão (DASS-D), ansiedade (DASS-A) e estresse (DASS-S).</li> <li>• 50% apresentaram melhoras em todos os nove fatores analisados e outros 50% apresentaram melhora em cinco ou menos fatores. Pacientes com dor neuropática tiveram escores mais positivos do que aqueles com dor mista ou nociceptiva.</li> </ul>
Europa Verificação do status de aprovação de todos os tipos de medicamentos à base de Cs no continente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há padronização e a regulamentação ainda é frágil, pouco coesa e com poucas diretrizes baseadas em evidências .</li> </ul>

Entre os destaques relativos ao tratamento da dor crônica em CP, as sociedades de dor alemã e israelense recomendam o uso de medicamentos à base de Cs como terapias medicamentosas de terceira linha para dor crônica dentro de

uma abordagem multicomponente. Na prática, inúmeros países, hospitais e profissionais de saúde tem prescrito fórmulas diversas, para variadas situações e alguns países, como a Alemanha, tem como regra que todos os pacientes que tenham a prescrição de Cs de qualquer fórmula ou extrato, seja registrado em um banco de dados nacional e específico para que o acompanhamento seja possível e integre um amplo estudo sobre a eficiência e limitações do uso de medicamentos e produtos derivados da Cs (KRCEVSKI-SKVARC; WELLS; HÄUSER, 2018).

## LIMITAÇÕES E EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM CUIDADOS PALIATIVOS

Pelo estudo foi possível agrupar evidências e resultados que apontam para as limitações e potencial eficácia do uso de medicamentos a base de extratos da Cs para o tratamento da dor crônica.

### **Limitações**

Os efeitos psicóticos dos canabinóides, estão entre os principais limitadores do seu uso terapêutico, além de estar relacionada ao aumento da ansiedade, ataques de pânico e deficiências cognitivas. Ainda há evidências de que pode provocar vertigem, sonolência, ataxia, sensações de euforia e distorção perceptiva; mudanças no apetite e no peso e ainda relatos ocasionais de eventos cardiovasculares adversos (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

Tontura, comprometimento cognitivo e agitação tem sido relatada em pacientes idosos, especialmente com comorbidades neurodegenerativas, que compõem parte significativas de pessoas em CP (SENDEROVICH *et al.* 2021). São riscos que devem ser considerados, além de potenciais efeitos adversos na associação com outros medicamentos e ainda somados a pouca evidência sobre a eficácia da Cs medicinal em muitas condições para as quais seu uso é promovido (MACDONALD; FARRAH, 2019).

O que ainda limita em muito o uso dos canabinóides, são a falta de diretrizes e protocolos para orientar e dar segurança aos profissionais da saúde. Não estão esclarecidas as proporções adequadas dos dois canabinóides mais comuns (THC e CBD); as diferenças de atuação nos receptores (CB1 e CB2) de cada um desses extratos, efeitos fisiológicos e potenciais benefícios médicos. Todos esses elementos

carecem de uma boa padronização, de forma que os profissionais de saúde e cientistas possam compreender e definir as contribuições relativas do THC e do CBD para o manejo dos sintomas e assim, estabelecer o uso de proporções THC:CBD mais altas apenas para os sintomas que respondem mais ao THC, evitando toxicidade desnecessária (CASARETT; BELIVEAU; ARBUS, 2019).

O estudo de Casarett e colaboradores (2019), por exemplo, embora apresente indicadores de mais de dois mil casos, baseou-se exclusivamente nos relatos dos pacientes acerca dos próprios sintomas. São informações essenciais já que a dor advém também de percepções individuais.

Diretrizes e escalas multidimensionais de dor são fundamentais. Práticas clínicas que incluam equipes multiprofissionais para compreender os sinais e sintomas da dor, mas também a percepção individual do paciente, também contribuem para que as pesquisas acerca da eficácia dos medicamentos à base de extratos de Cs tragam evidências consistentes. E, por fim, devem ampliados os ensaios controlados randomizados (CASARETT; BELIVEAU; ARBUS, 2019; MELLO *et al.*, 2019).

No caso específico da dor neuropática em CP, apesar do consenso do CBD ser efetivo, são necessários mais estudos e ensaios clínicos maiores para verificar a proporção ideal de THC:CBD, assim como, produtos puros de CBD ou o desenvolvimento de agonistas canabinóides de ação periférica e ainda, pesquisas que comparem medicamento a base de CBD com o tratamento medicamentoso padrão e com o placebo, ou mantendo o tratamento de primeira ou segunda linha e acrescentando medicamento a base de CBD (MÜCKE *et al.*, 2018).

### **Eficácia potencial**

Os resultados das pesquisas indicam que há potencial para o tratamento da dor crônica em CP, em algumas formas de combinação de produtos medicamentosos, mas as evidências ainda são relativas.

Ao que se conhece até o momento, o THC tem potencial para atuar no controle da dor crônica, pois se liga de igual forma aos receptores CB1 e CB2. A ligação desses receptores acoplados à proteína G bloqueia a liberação de neurotransmissores indutores de dor no sistema nervoso central (SNC). Ao ativar o receptor CB2, atua diretamente para suprimir a dor aguda, crônica e neuropática, estimulando a liberação de  $\beta$ -endorfina dos queratinócitos periféricos. Na continuidade desse processo, as

endorfinas endógenas liberadas, agem subsequentemente nos nociceptores aferentes para inibir a transmissão da dor (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

Já o CBD tem apresentado resultados mais recentes que mostram seu potencial para inibição da adenosina, um conhecido participante da dor e das vias inflamatórias, o que pode representar um importante mecanismo de analgesia (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

Acerca da dor neuropática, especificamente, vários estudos têm mostrado resultados positivos mais significativos do que em dores mistas ou na dor nociceptiva. Há pesquisas e revisões sistemáticas que indicam esses tratamentos à base de Cs como terapia de terceira ou quarta linha para síndromes de dor neuropática crônica, ou seja, nos casos em que terapias estabelecidas (anticonvulsivantes, antidepressivos) falharem. Ainda é fundamental o acompanhamento de resultados pelo uso prolongado e o melhor embasamento das evidências que permitirão garantir a segurança tanto em relação a eficácia para o controle da dor crônica, quanto em relação aos efeitos adversos (MÜCKE *et al.*, 2018).

A associação entre THC e CBD parece ser um caminho promissor para o controle da dor crônica em geral e em CP, em particular. O THC com as ações inibitórias de neurotransmissores e citocinas do THC e o CBD, com as propriedades de inibição serotoninérgica e neuroexcitatória se complementam na função de controle da dor. Isso é significativamente importante pelo fato de o THC provocar como efeito colateral, sintomas psicóticos, sendo que o CBD tem capacidade para inibir os efeitos psicóticos negativos induzidos pelo THC (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

Em linhas gerais, portanto, parece haver maior benefício na utilização de derivados de THC para a supressão de dores agudas, crônicas e neuropáticas no tratamento de dores malignas e não malignas, enquanto os derivados de CBD podem ser mais adequados para sintomas comórbidos de ansiedade e insônia. A associação dos dois (THC e CBD) tende a equilibrar os efeitos esperados para a dor, com os efeitos adversos que poderiam limitar seu uso (SENDEROVICH *et al.*, 2021).

Por fim, é importante destacar que os medicamentos recomendados de primeira e segunda linha, bem como as contramedidas não farmacológicas, nem sempre resultam em melhora satisfatória dos sintomas das dores crônicas, especialmente em CP. Ainda, a prescrição abundante de opioides e o uso prolongado de anti-inflamatórios, como agentes não esteroides (AINEs) ou inibidores seletivos de cox-2 para dor crônica, tornaram-se altamente controversos devido ao seu grande

potencial de uso abusivo e sua duração limitada. Esses aspectos indicam a grande dificuldade em se encontrar estratégias terapêuticas efetivas e justifica a insistência em ampliar e fortalecer os estudos com CBD, que se apresenta relativamente promissor e pode ser um caminho para diminuir os efeitos danosos das dores crônicas que afetam milhões de pessoas globalmente (UEBERALL; ESSNER; MUELLER-SCHWEFE, 2019).

### **Considerações finais**

A eficácia clínica da *Cs* medicinal para o controle da dor crônica em CP ainda está em estudo primário e com poucas evidências científicas de qualidade. Tanto o conhecimento dos componentes da planta *Cs*, quanto dos seus extratos individuais e dos canabinóides sintéticos, carecem de mais estudos, o que já vem progredindo em todo mundo dado a mudança de paradigma de enxergar a substância de um psicotrópico ilegal para uma substância eficaz no tratamento da dor.

Atualmente, o tema no contexto da saúde, é conflituoso e desafiador, envolvendo questões legais e políticas, que tentam influenciar nos estudos e mais especificamente na liberação de medicamentos à base de CBD, exigindo que as informações do uso terapêutico sigam os preceitos éticos e legais.

Entretanto, os estudos apontam para o potencial terapêutico que o THC, o CBD ou os dois associados podem ter para aplacar as dores crônicas que milhares de pacientes, em todo mundo, que sofrem durante o processo de CP. Esses indicadores estimulam a continuidade dos estudos, não somente desses componentes da *Cs*, como de outros extratos que ainda estão em processo muito primário de investigação.

Dessa forma, é relevante aprofundar os estudos sobre o tema, principalmente pela importância de se buscar alternativas às conhecidas estratégias terapêuticas para a dor crônica que afeta sobremaneira a qualidade de vida de pacientes em CP. Novos fármacos são fundamentais não somente para mitigar os sintomas, mas que também não causem efeitos adversos impactantes e ainda que permitam adequações e associações de acordo com as características e necessidades de cada paciente. O tema é complexo e essencial no contexto dos cuidados em saúde em que se prioriza o bem-estar e o menor sofrimento e não necessariamente se busca a cura da doença.

São essenciais que sejam realizados ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a toxicidade de uma variedade de proporções de THC e CBD,

isolados ou em conjunto, de forma que seja possível estabelecer diretrizes e protocolos seguros e que beneficiem pessoas em CP que sofrem com os efeitos da dor crônica.

**Agradecimentos/ financiamento**

Agradecemos a universidade Univaço e a todos os professores, pela oportunidade de aprendizado e formação.

Aos familiares e amigos pelo apoio, incentivo e amor incondicional.

## THERAPEUTIC EFFECTS OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN IN PALLIATIVE CARE: LITERATURE REVIEW

### Abstract

**Introduction:** Cannabidiol has been associated with the treatment of chronic pain in patients in palliative care, still lacking further research and dissemination of knowledge already acquired, expanding scientific discussions. **Objectives:** To evaluate the therapeutic effects of cannabidiol in the treatment of chronic pain in palliative care, reported in studies, in order to collaborate in the understanding of its effectiveness and limitations. **Method:** Exploratory research, with a methodological procedure of narrative literature review. The research was carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS) and PUBMED, UpTODATE and Cochrane Library health databases using the health descriptors (DECS) chronic pain OR pain AND Cannabidiol AND palliative care. Studies published in the last five years and in journals classified with Qualis equal to or greater than B3 or Impact Factor (IF) greater than 1.0 were included. **Development:** The study revealed that Palliative Care is one of the most important therapeutic strategies to effectively and comprehensively care for people with diseases that threaten the continuity of life, with chronic pain being one of the aspects that most affects the well-being of these patients. Studies with cannabidiol as one of the alternatives to the treatment of chronic pain in palliative care, indicated that tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are the two most used and known cannabis extracts in health practices and studies, and The research already carried out, although with low quality of evidence and rare randomized trials, indicate the potential of both THC and CBD, as well as the association of the two extracts for chronic pain in palliative care, being more efficient in neuropathic pain. Adverse effects are important limiting factors for the use of these substances. **Conclusion:** Randomized clinical trials that evaluate the efficacy and toxicity of a variety of proportions of THC and CBD, alone or together, are essential, so that it is possible to establish safe guidelines and protocols that benefit people in PC who suffer with the effects of chronic pain.

**Keywords:** Palliative Care. Pain. Chronic Pain. Cannabidiol

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, D. I. Should oncologists recommend cannabis? **Current treatment options in oncology**, v. 20, n. 7, p. 59, 2019. DOI 10.1007/s11864-019-0659-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161270/>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- CASARETT, D. J.; BELIVEAU, J. N.; ARBUS, M. S. Benefit of Tetrahydrocannabinol versus Cannabidiol for Common Palliative Care Symptoms. **J Palliat Med**, p. 1180–1184, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31386592>. Acesso em: 31 jan. 2022.
- DIVISIC, A.; AVAGNINA, I.; DE TOMMASI, V.; SANTINI, A.; BROGELLI, L.; GIACOMELLI, L. *et al*, The use of medical cannabis in pediatric palliative care: a case series. **Italian journal of pediatriCs**, v. 47, n. 1, p. 229, 2021. DOI 10.1186/s13052-021-01179-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802466/>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- EVANGELISTA, C. B.; LOPES, M. E. L.; COSTA, S. F. G. da; BATISTA, P. S. de S.; DUARTE, M. C. S.; MORAIS, G. S. da N. *et al*, Nurses' performance in palliative care: spiritual care in the light of Theory of Human Caring. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 75, n. 1, p. e20210029, 2021. DOI 10.1590/0034-7167-2021-0029. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/VWgYdnZt3FGTkQPCP6pXSXw/?lang=en>. Acesso em: 29 mar. 2022.
- GOOD, P.; HAYWOOD, A.; GOGNA, G.; MARTIN, J.; YATES, P.; GREER, R. *et al*, Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). **BMC Palliative Care**, v. 18, n. 1, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810437/>. Acesso em: 31 jan. 2022.
- HÄUSER, W.; FITZCHARLES, M.-A.; RADBRUCH, L.; PETZKE, F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 114, n. 38, 2017. DOI 10.3238/arztebl.2017.0627. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017688/>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- HIGHET, B. H.; LESSER, E. R.; JOHNSON, P. W.; KAUR, J. S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol use in an outpatient palliative medicine population. **The American journal of hospice & palliative care**, v. 37, n. 8, p. 589–593, 2020. DOI 10.1177/1049909119900378. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986898/>. Acesso em: 26 mar. 2022.
- KRCEVSKI-SKVARC, N.; WELLS, C.; HÄUSER, W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. **European journal of pain** (London, England), v. 22, n. 3, p. 440–454, 2018. DOI 10.1002/ejp.1147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134767/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

LICHTMAN, A. H.; LUX, E. A.; MCQUADE, R.; ROSSETTI, S.; SANCHEZ, R.; SUN, W. *et al*, Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. **Journal of pain and symptom management**, v. 55, n. 2, p. 179-188.e1, 2018. DOI 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923526/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

LIKAR, R.; KÖSTENBERGER, M.; NAHLER, G. Cannabidiol in cancer treatment. **Schmerz** (Berlin, Germany), v. 34, n. 2, p. 117–122, 2020. DOI 10.1007/s00482-019-00438-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897700/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

LIKAR, R.; NAHLER, G. The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. **Neuro-oncology practice**, v. 4, n. 3, p. 151–160, 2017. DOI 10.1093/nop/npw027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385997/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

MACDONALD, E.; FARRAH, K. **Medical cannabis use in palliative care: Review of clinical effectiveness and guidelines** – an update [internet]. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31873991/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

MELLO, B. S.; ALMEIDA, M. DE A.; PRUINELLI, L.; LUCENA, A. DE F. Nursing outcomes for pain assessment of patients undergoing palliative care. **Rev. Bras. Enferm.** v. 72, n. 1, p. 64–72, 2019. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/reben/a/GkBrSZFDBHhGJRT9b9ztYQN/?lang=pt#:~:text=Os%20resultados%20da%20NOC%20selecionados,e%20Satisfa%C3%A7%C3%A3o%20com%20os%20Cuidados](https://www.scielo.br/j/reben/a/GkBrSZFDBHhGJRT9b9ztYQN/?lang=pt#:~:text=Os%20resultados%20da%20NOC%20selecionados,e%20Satisfa%C3%A7%C3%A3o%20com%20os%20Cuidados.). Acesso em: 28 jan. 2022.

MENG, H.; DAI, T.; HANLON, J. G.; DOWNAR, J.; ALIBHAI, S.; HANCE, A. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, v. 14, n. 2, p. 87–93, 2020. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Abstract/2020/06000/Cannabis\\_and\\_cannabinoids\\_in\\_cancer\\_pain.2.aspx](https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Abstract/2020/06000/Cannabis_and_cannabinoids_in_cancer_pain.2.aspx). Acesso em: 30 jan. 2022.

MÜCKE, M.; PHILLIPS, T.; RADBRUCH, L.; PETZKE, F.; HÄUSER, W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, p. CD012182, 2018. DOI 10.1002/14651858.CD012182.pub2. Disponível em: [https://www.cochrane.org/CD012182/SYMPT\\_cannabis-products-adults-chronic-neuropathic-pain](https://www.cochrane.org/CD012182/SYMPT_cannabis-products-adults-chronic-neuropathic-pain). Acesso em: 28 mar. 2022.

NATIONAL ACADEMIES PRESS. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. 2017, **Europe PMC**. Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk423845>. Acesso em: 31 jan, 2022.

OBEROI, S.; PROTUDJER, J.; RAPOPORT, A.; RASSEKH, S. R.; CROOKS, B.; SIDEN, H. *et al*, Perspectives of pediatric oncologists and palliative care physicians on the therapeutic use of cannabis in children with cancer. **Cancer Reports**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1551>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

PATTON, L.; AVSAR, P.; NUGENT, D. L.; O'CONNOR, T.; PATTON, D.; MOORE, Z. What is the impact of specialist palliative care outpatient consultations on pain in adult patients with cancer? A systematic review. **Eur J Oncol Nurs**, v. 55, p. 102034–102034, 2021. Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34757271>. Acesso em: 10 fev. 2022.

RADBRUCH, L.; SCHÄFER, M. Cannabis as a therapeutic agent: Focal topic: Ein Schwerpunktthema. **Schmerz** (Berlin, Germany), v. 30, n. 1, p. 1–2, 2016. DOI 10.1007/s00482-015-0086-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-015-0086-1>. Acesso em: 29 jan. 2022.

ROLIM, D. S.; ARBOIT, E. L.; KAEFER, C. T.; MARISCO, N. da S.; ELY, G. Z.; ARBOIT, J. Produção científica de enfermeiros brasileiros sobre enfermagem e oncologia: revisão narrativa da literatura. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, p. 41–47, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/ripsa/resource/pt/biblio-979973>. Acesso em: 29 jan. 2022.

SCHER, C.; MEADOR, L.; VAN CLEAVE, J. H.; REID, M. C. Moving beyond pain as the Fifth Vital Sign and patient satisfaction scores to improve pain care in the 21st century. **Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses**, v. 19, n. 2, p. 125–129, 2018. DOI 10.1016/j.pmn.2017.10.010. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152490421730468X>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SENDEROVICH, H.; WAGMAN, H.; ZHANG, D.; VINORAJ, D.; WAICUS, S. The effectiveness of cannabis and cannabis derivatives in treating lower back pain in the aged population: A systematic review. **Gerontology**, p. 1–13, 2021. DOI 10.1159/000518269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515130/>.

Acesso em: 24 mar. 2022.

UEBERALL, M. A.; ESSNER, U.; MUELLER-SCHWEFE, G. H. Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. **Journal of pain research**, v. 12, p. 1577–1604, 2019. DOI 10.2147/JPR.S192174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190969/>.

Acesso em: 28 mar. 2022.

VANDOLAH, H. J.; BAUER, B. A.; MAUCK, K. F. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 94, n. 9, p. 1840–1851, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>. Acesso em: 11 Fev. 2022.

WHO - World Health Organization. **Global atlas of palliative care at the end of life**. 2. ed. London: WHO, 2020. Who.int. Disponível em:

<http://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>. Acesso em: 30 mar. 2022.

## APÊNDICE A - RELAÇÃO DOS PERIÓDICOS COM AS RESPECTIVAS CLASSIFICAÇÕES

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

<b>Título da Revista</b>	<b>Dados da revista</b>
American Journal Of Hospice And Palliative Medicine	Qualis- B1
Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR (Enfermagem)	Qualis – B3
Bioanalysis	Qualis – B1
BMC Palliative Care	Qualis – B1
Cancer Reports	Qualis – B3
Cochrane database of systematic reviews	Qualis – A1
Current Opinion in Supportive & Palliative Care	Qualis – B1
Current Treatment Options in Oncology	Fator de Impacto – 5.036
Der Schmerz	Fator de Impacto – 1.382
Europe PMC	Fator de Impacto - 2.478
European Journal of Oncology Nursing	Qualis – B1
European Journal of Pain	Qualis – B1
Gerontology	Qualis – B1
Italian Journal of PediatrCs	Qualis – B1
Journal of Pain and Symptom Management	Qualis – B1
Journal of Pain Research	Qualis – B1
Journal of Palliative Medicine	Qualis – B2
Mayo Clinic Proceedings	Qualis – A1
Neuro-Oncology Practice	Fator de Impacto – 1.926
Pain Management Nursing	Qualis – A1
Revista brasileira de enfermagem	Qualis- A2
Revista da Escola de Enfermagem da USP	Qualis – B3
WHO - World Health Organization	Site Oficial

Fonte: Os autores (2022)

## APÊNDICE B – LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT<sub>1a</sub>R - receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1a</sub>

a.C – Antes de Cristo

AINEs - agentes não esteroides

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CB1 - receptor endocanabinoide tipo 1

CB2 - receptor endocanabinoide tipo 2

CBD - canabidiol

CP – Cuidados Paliativos

Cs - *Cannabis sativa*

DASS-A - ansiedade

DASS-D - depressão

DASS-S - estresse

DECS – descritores em saúde

EFIC - Federação Europeia da Dor

FI – Fator de Impacto

FM2 - Farmacêutico Militare 2 canabinóides®

MeSH - *Medical Subject Headings*

mPDI - incapacidades relacionadas à dor na vida diária

MQHMF - sono, bem-estar geral

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIX - intensidade da dor

rA<sub>2a</sub> - receptor A<sub>2a</sub> de adenosina

SciELO - *Scientific Electronic Library Online*

SF 12-MCS – qualidade de vida mental

SF 12-PCS - qualidade de vida física

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

THC - tetrahydrocannabinol (THC)

TRPV1 - receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1