



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura

João Pedro Vasku Santos

Salvador (Bahia)
Novembro, 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter	Santos, João Pedro Vasku Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura/João Pedro Vasku Santos. (Salvador, Bahia): JPV, Santos, 2018
VI + 39 folhas.	
Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	
Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena	
Palavras chaves: 1. cannabis. 2. tratamento farmacológico 3. neuralgia. 4. Dor neuropática. I. De Sena EP. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura	
CDU:	



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura

João Pedro Vasku Santos

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2018

Monografia: *Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura*, de **João Pedro Vasku Santos**.

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Durval Campos Kraychete**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XVI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2018.

EQUIPE

- João Pedro Vasku Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio eletrônico: jpvasku@gmail.com
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA. Correio eletrônico: eduardopondedesena@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor orientador, Doutor Eduardo Pondé de Sena, pela disposição e paciência.

Aos Doutores Durval Campos Kraychete, Eduardo Pondé de Sena e Rita de Cássia Saldanha de Lucena, membros da comissão revisora desta monografia, por se interessarem e aceitarem meu convite.

A todos os meus colegas de faculdade que me deram valiosas orientações durante nossos breves encontros nos corredores.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	3
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
IV. METODOLOGIA	6
IV – I. TIPO DE ESTUDO	6
IV – II. FONTES DE BUSCA	6
IV – III. ESTRATÉGIA DE BUSCA E DESCRITORES	6
IV – IV. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	7
IV – V. MÉTODO DE SELEÇÃO	7
IV – VI. EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	7
IV – VII. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS, BIOÉTICAS E DEONTOLÓGICAS	7
V. RESULTADOS	8
V – I. PROCESSO DE SELEÇÃO	8
V – II. ARTIGOS SELECIONADOS	10
VI. DISCUSSÃO	25
VII – CONCLUSÃO	28
VIII – SUMMARY	29
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
X. APÊNDICES	32
Apêndice I: Artigos excluídos e os motivos de exclusão.	32
Apêndice II: Verificação dos artigos selecionados de acordo com as orientações da declaração CONSORT.	34
Apêndice III: Tabela comparativa contendo os critérios definidos pela declaração PRISMA.	38

I. RESUMO

Eficácia, segurança e tolerabilidade da Cannabis no tratamento de pacientes com dor neuropática crônica: uma revisão sistemática de literatura. Objetivo: Descrever os achados de ensaios clínicos randomizados acerca do uso da *Cannabis* no tratamento da dor neuropática. **Introdução:** A dor neuropática é transtorno caracterizado por dor crônica associada à queda da qualidade de vida. Ainda se pode considerar campo de pesquisa aberto a investigação de novos agentes terapêuticos para essa condição clínica. A *Cannabis* tem sido cada vez mais estudada como uma alternativa terapêutica. **Metodologia:** As fontes de busca para a pesquisa foram as bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e do Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), contidos no banco de dados online Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (bvsalud.org) e o banco de dados Medline (PubMed) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Foram buscados ensaios clínicos randomizados avaliando eficácia e segurança da *Cannabis* no tratamento de dor neuropática. Os estudos foram submetidos a seleção por título e, posteriormente, pela leitura dos resumos. Estudos selecionados foram lidos na íntegra para verificação de elegibilidade, conforme os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Sete ensaios clínicos randomizados foram selecionados, sendo cinco ensaios do tipo cruzado. Para aqueles que avaliaram a eficácia, todos obtiveram benefícios clínicos após uso do fármaco. Para os que avaliaram a aceitabilidade/segurança da droga, a ocorrência de sintomas colaterais foram de caráter transitório e sem recorrência. **Discussão:** A *Cannabis* se mostrou útil no tratamento da dor neuropática. **Conclusão:** Esta revisão evidenciou a eficácia e a segurança da *Cannabis* no tratamento da dor neuropática; há necessidade de pesquisas adicionais para avaliação mais detalhada do seu papel na terapêutica dessa condição dolorosa crônica.

Palavras-chave: 1. cannabis; 2. tratamento farmacológico; 3. neuralgia; 4. dor neuropática

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

1. Descrever a eficácia, segurança e tolerabilidade da planta Cannabis, quando fumada ou inalada, no tratamento de pacientes adultos com dor neuropática crônica.

SECUNDÁRIOS

1. Analisar em ensaios clínicos randomizados os efeitos clínicos, o perfil de eventos adversos e a efetividade da Cannabis em indivíduos adultos com dor neuropática crônica.
2. Verificar vantagens e desvantagens da terapêutica com Cannabis na dor neuropática.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A dor neuropática crônica é uma condição clínica caracterizada como “dor causada por lesões ou doenças do sistema somatossensorial”.¹ Torna-se então, por definição, associada a uma série de causas, como neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, esclerose múltipla, lesão na medula espinal e trauma por acidentes e/ou cirurgias.² Tal multiplicidade de causas e associações tem como resultado a dificuldade de pesquisadores em estimar sua prevalência populacional, com estudos populacionais (conduzidos em diversos continentes) variando entre 1 e 17.9%.³

A ausência de uma epidemiologia determinante sobre o assunto, entretanto, não diminui a sua relevância clínica. A dor crônica de qualquer etiologia é uma causa significativa na redução de qualidade de vida, tanto do paciente afetado quanto daqueles à sua volta, além de pesar de maneira significativa nos sistemas de saúde.⁴⁻⁶ Dessa forma, novos estudos na área são especialmente bem-vindos, principalmente quando se referem à novas aplicações de substâncias já conhecidas.

A *Cannabis* (*sativa* ou *indica*) está inserida no contexto médico há milênios, sendo utilizada para tratar múltiplas condições, como cefaleia, insônia e dor.⁷ Naturalmente, a criminalização da planta no século XX por praticamente todos os governos do mundo⁸ dificultou a pesquisa sobre as suas verdadeiras propriedades e sobre suas substâncias constituintes.

A despeito dessas adversidades, proponentes do uso medicinal da *Cannabis* continuaram a defender sua regulamentação e, em 1996, a Califórnia (EUA) foi o primeiro estado norte-americano a regulamentar o uso medicinal da planta, sendo o Canadá em 2001 o primeiro país a fazê-lo.⁹

Desde então, diversos países aprovaram o uso de maconha medicinal, assim como também avançou a legalização nos EUA, justamente o país símbolo da guerra as drogas. Hoje, 31 estados norte-americanos (mais da metade) já legalizaram a *Cannabis* para fins medicinais (e 9 legalizaram para fins recreacionais).

Em conjunção com os avanços legais, também ocorreram avanços na ciência. Muitos dos efeitos terapêuticos creditados a *Cannabis* já foram confirmados em testes clínicos, e muitos ainda estão sendo testados. Além disso, já foram isoladas pelo menos 113 substâncias ativas denominadas “canabinoides”, ou mais especificamente, fitocannabinoides, presentes na *Cannabis Sativa* e em outras plantas.¹⁰

Uma dessas substâncias é o delta-9-THC, popularmente conhecida, e à qual são creditados grande parte dos efeitos psicotrópicos da erva; e de grande relevância para o presente estudo, principalmente por conta dos seus efeitos colaterais. Outro fitocanabinoide de grande relevância para essa revisão é o cannabidiol, ou CBD. Alguns estudos hoje apontam o CBD como o mais importante dos componentes da planta nas suas propriedades analgésicas.¹¹

Esses avanços na compreensão dos mecanismos bioquímicos dos canabinoides já resultou em diversas outras descobertas e resultados práticos. Um desses avanços foi o desenvolvimento de novos fármacos que isolam e/ou potencializam canabinoides específicos, como o spray bucal Nabiximols (nome fantasia Sativex), contendo especificamente 2,7mg de THC e 2,5mg de CBD, e utilizado para tratamento de espasticidade na Esclerose Múltipla (informações retiradas da bula).

Outro avanço foi a descoberta dos endocanabinoides, substâncias canabinoides endógenas que interagem com os receptores específicos (CB1, CB2 e outros) e suas aplicações na memória, aprendizado, apetite, metabolismo e outras funções fisiológicas.¹²

Por último, podemos citar a polimerização de compostos sintéticos com ação no sistema canabinoide e denominados, portanto, canabinoides sintéticos. Alguns exemplos são o Nabilone e o Dronabinol, utilizados como antieméticos e, inclusive, sendo testados no tratamento de dor neuropática.

Todos os avanços acima esmiuçados denotam a grande produção de conhecimento que se estabeleceu em relação a canabinoides e seus efeitos analgésicos, justificando, então, a sua escolha como tratamento a ser analisado. A escolha específica de *Cannabis* e não de um canabinoide isolado ou medicamento sintético é resultante do potencial terapêutico que ela enseja. O Brasil é um país continental no qual o Sistema Único de Saúde (SUS) não chega a todas as populações de maneira equânime como ele se propõe. Por esse motivo, alternativas naturais e que podem inclusive ser cultivadas pela população tornam-se ainda mais valiosas, tanto para o paciente quanto para os profissionais de saúde.

IV. METODOLOGIA

IV – I. TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho é classificado como uma revisão sistemática de literatura, e segue as recomendações do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹³ em sua elaboração, mas não foi registrado na Rede Mundial de Computadores (*World Wide Web*). Estão detalhadas especificamente quais critérios foram devidamente atingidos pelo trabalho no Apêndice III.

IV – II. FONTES DE BUSCA

As fontes de busca para a pesquisa são as bases Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e do *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), contidos no banco de dados online Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (bvsalud.org) e o banco de dados Medline (PubMed) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

IV – III. ESTRATÉGIA DE BUSCA E DESCRITORES

Os descritores foram definidos com base nos termos do MeSH (Medical Subject Headings) e seus equivalentes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Foram utilizados os termos “*Cannabis*” e “*Marijuana*” para se referir à planta de acordo com o MeSH, e “*Cannabis*”, “*Maconha*” e “*Marihuana*” de acordo com os DeCS. Os termos do MeSH “*Neuralgia*” e “*Neuropathic Pain*” são sinônimos, portanto ambos serão utilizados como forma de melhorar o crivo da pesquisa. Contraditoriamente, não existe no DeCS um termo para Dor Neuropática, apenas para Neuralgia, entretanto, ambos os termos serão utilizados em suas adequadas traduções. Os termos e seus equivalentes estão dispostos no Quadro I.

Quadro 1

PORTUGUÊS	INGLÊS	ESPAÑHOL
Cannabis	Cannabis	Cannabis
Maconha	Marihuana	Marijuana
Neuralgia	Neuralgia	Neuralgia
Dor Neuropática	Neuropathic Pain	Dolor Neuropático

IV – IV. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

INCLUSÃO

1. Estudos que se definam como Ensaios Clínicos Randomizados.
2. Estudos que sejam realizados em humanos.
3. Estudos publicados a partir do ano 2000.
4. Estudos publicados em Inglês, Português e Espanhol.

EXCLUSÃO

1. Estudos que fujam a temática.
2. Estudos que envolvam animais não-humanos.
3. Estudos que se enquadrem em qualquer tipo de publicação que não ensaios clínicos randomizados.
4. Estudos duplicados.

IV – V. MÉTODO DE SELEÇÃO

À luz dos critérios de inclusão e exclusão, todos os artigos foram analisados de acordo com os seguintes passos:

- 1 – Análise do título
- 2 – Leitura dos resumos
- 3 – Leitura dos artigos na íntegra

Todos os artigos que atenderam aos critérios de seleção foram então adicionados à revisão sistemática.

IV – VI. EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Todos os artigos selecionados para inclusão na revisão foram então lidos e tiveram seus resultados adicionados à tabelas comparativas disponíveis no Apêndice II, bem como suas metodologias analisadas à luz da declaração *Consolidated Standarts of Reporting Trials* (CONSORT).¹⁴

IV – VII. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS, BIOÉTICAS E DEONTOLÓGICAS

Por se tratar de uma revisão sistemática não se fez necessária a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), como preconizado pela resolução CNSMS n° 466 de 2012.

V. RESULTADOS

V – I. PROCESSO DE SELEÇÃO

Em todas as bases de dados foram realizadas pesquisas sequenciadas utilizando os descritores apropriados à base de dados (de acordo com o Quadro 1) e em seguida aplicados conectivos lógicos “OR” e “AND” para chegar aos resultados desejados. Posteriormente foram aplicados filtros pertinentes para acomodar os artigos dentro dos critérios de seleção, e, uma vez delimitados os artigos adequados, foi então aplicado o crivo exposto na seção “IV – V. MÉTODO DE SELEÇÃO”.

Segue abaixo, então, o passo a passo em cada uma das bases de dados:

Na base de dados MEDLINE (Pubmed):

Quadro 2

ETAPA	SINTAXE	NÚMERO ENCONTRADO
#1 Busca por artigos que se refiram à dor neuropática	neuropathic pain	40430
#2 Busca por artigos que se refiram à neuralgia	neuralgia	28441
#3 Busca por artigos que se refiram à cannabis	cannabis	18245
#4 Busca por artigos que se refiram à maconha	marijuana	27883
#5 Combinação de #1, #2, #3 e #4	((Neuropathic pain OR Neuralgia)) AND (Cannabis OR Marijuana)	172
#6 Aplicação do filtro “Humans” na categoria “Species” à etapa #5	_____	109
#7 Aplicação do filtro “Controlled Clinical Trial” na categoria “Article Types” à etapa #6	_____	13

#7 Aplicação do filtro “ <i>From 2000/01/01 to 2018/12/31</i> ” na categoria “ <i>Publication dates</i> ” à etapa #6		13
--	--	----

Como exposto na seção “**IV – V. MÉTODO DE SELEÇÃO**”, a seleção dos artigos continuou mediante leitura de seus títulos. Dos 13 artigos selecionados 5 foram excluídos após a leitura dos seus títulos, restando então 8 artigos. Todos os 8 tiveram seus resumos lidos, sendo apenas 1 deles excluído, sendo então os outros 7 aptos para leitura na íntegra. Todos os 6 artigos excluídos da base de dados MEDLINE estão expostos no Apêndice I.

Na banco de dados BVS (aplicando-se apenas as bases LILACS e IBECS):

Quadro 3

ETAPA	SINTAXE	NÚMERO ENCONTRADO
#1 Busca por artigos que se refiram à dor neuropática	dolor neuropático	363
#2 Busca por artigos que se refiram à neuralgia	neuralgia	1.621
#3 Busca por artigos que se refiram à cannabis	cannabis	1.003
#4 Busca por artigos que se refiram à marijuana	marijuana	997
#5 Combinação de #1, #2, #3 e #4	((dolor neuropático OR neuralgia)) AND (cannabis OR marijuana)	45
#6 Aplicação do filtro “Humanos” na categoria “Limites” à etapa #5		36
#7 Aplicação do filtro “Ensaio Clínico Controlado” na categoria “Tipo de Estudo” à etapa #6		2

Assim como na base de dados MEDLINE, a seleção dos artigos continuou mediante leitura de seus títulos. Ambos os artigos foram excluídos após leitura dos seus títulos, e estão dispostos no Apêndice I.

V – II. ARTIGOS SELECIONADOS

Estão organizados e tem suas informações dispostas, sequenciados por data de publicação, os sete artigos selecionados, nos quadros 4 e 5:

Quadro 4

Título do Artigo, 1º Autor (Ano)^{referência}	Base de Dados (Publicação)	Objetivos	Número de Participantes & Recorte Populacional
<i>Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial.</i> <u>Abrams</u> (2007)¹⁵	MEDLINE American Academy of Neurology (Neurology)	Determinar o efeito de <i>Cannabis</i> fumada na dor neuropática da neuropatia sensorial secundária à HIV (HIV-SN), e determinar se cannabinoídes tem um maior efeito analgésico e anti-hiperalgésico.	55 participantes, sendo: 27 caso; 28 controle (aleatorizados por computador administrado por um profissional independente). Pacientes adultos infectados com HIV e apresentando HIV-SN sintomática com uma média de pelo menos 30mm na escala visual analógica de dor (EVA). Pacientes estáveis, sem abuso atual de substâncias, e sendo medicados para dor e HIV por pelo menos 8 semanas antes da admissão. Foi requisitado dos pacientes experiência anterior com <i>Cannabis</i> (definida pelo estudo como pelo menos seis vezes na vida). Critérios de exclusão: História familiar de polineuropatia, neuropatia por outras causas que não HIV/dideoxirribonucleotídeos e uso de isoniazida, dapsona e metronidazol.
<i>A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain.</i> <u>Wilsey</u> (2008)¹⁶	MEDLINE The journal of pain : official journal of the American Pain Society (J Pain)	Examinar se fumar maconha produz analgesia dose-dependente na dor espontânea e provocada em	38 participantes Pacientes adultos portadores de Síndrome da dor regional complexa (22 pacientes), lesão na medula espinal/esclerose múltipla (10 pacientes), neuropatia periférica (6 pacientes). Foi requisitado dos pacientes

		<p>pacientes com dor neuropática.</p> <p>Além disso, estudar os efeitos adversos da <u>Cannabis</u> para entender melhor seus potenciais efeitos prejudiciais nos pacientes.</p>	<p>experiência anterior com <u>Cannabis</u>.</p> <p>Foi pedido a todos os pacientes que parassem de consumir <u>Cannabis</u> por pelo menos 30 dias antes da pesquisa. Critérios de exclusão: história ou diagnóstico de depressão bipolar e esquizofrenia, hipertensão descontrolada, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica e abuso de substâncias.</p>
<p><i>Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial.</i> Ellis (2009)¹⁷</p>	<p>MEDLINE American College of Neuropsychopharmacology (Neuropsychopharmacology)</p>	<p>Determinar o intervalo de dosagem de <u>Cannabis</u> que seja seguro, eficiente e clinicamente útil como analgésico para a dor neuropática secundária a HIV.</p>	<p>28 participantes</p> <p>Os participantes do estudo foram adultos com infecção por HIV, dor neuropática refratária a pelo menos dois analgésicos anteriores e uma pontuação média de 5 ou mais na escala de dor <i>Descriptor Differential Scale (DDS)</i>¹⁸. Os critérios de exclusão foram: (1) Distúrbios do uso de substâncias do DSM-IV; (2) história de dependência da <u>cannabis</u> ao longo da vida; (3) psicose prévia ou intolerância a canabinóides; (4) uso concomitante de medicações canabinóides (Marinol); (5) rastreamento toxicológico da urina positivo para canabinóides durante a semana de inicial antes do início do tratamento do estudo; e (6) condição médica grave que possa afetar a segurança do participante ou a condução do estudo.</p>
<p><i>Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial.</i> Ware (2010)¹⁹</p>	<p>MEDLINE Canadian Medical Association (CMAJ)</p>	<p>Explorar a segurança e eficácia de <u>Cannabis</u> fumada em pacientes com</p>	<p>23 participantes</p> <p>Adultos de idade igual ou superior a 18 anos com dor neuropática à pelo menos três meses em consequência de trauma ou cirurgia e com uma avaliação de dor</p>

		dor neuropática crônica.	superior a 40 na EVA. Participantes deveriam ter função hepática e renal normal. Critérios de exclusão: dor devido ao câncer ou devido a causas nociceptivas, presença de doença cardíaca ou pulmonar significativa, abuso ou dependência atual de substâncias (incluindo abuso ou dependência de <i>Cannabis</i>), história de transtornos psicóticos, ideação suicida, gravidez ou amamentação, participação em outro ensaio clínico dentro de 30 dias após a inscrição e processos de seguradoras em andamento.
<i>Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain.</i> Wilsey (2013) ²⁰	MEDLINE The journal of pain: official journal of the American Pain Society (J Pain)	Comparar o potencial analgésico e efeitos adversos de <i>Cannabis</i> de dose baixa (1.29% THC) e dose média (3.53% THC).	39 participantes Pacientes com dor neuropática crônica com exposição prévia a <i>Cannabis</i> . Pacientes com depressão severa (de acordo com o <i>Patient Health Questionnaire-9</i>), Ideação Suicida (de acordo com a <i>Center for Epidemiological Studies-Depression Scale</i>). Pacientes com diagnóstico presente ou passado dessas condições também foram excluídos. Outras condições médicas também foram critérios de exclusão, como hipertensão não controlada, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica (por exemplo asma e DPOC) e abuso de substâncias.
<i>Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy.</i> Wallace(2015) ²¹	MEDLINE The journal of pain: official journal of the American Pain Society (J Pain)	Estudar o efeito de doses baixa, média e alta de <i>Cannabis</i> vaporizada na dor e hiperalgesia da Neuropatia Diabética.	16 participantes Foram selecionados homens e mulheres 1) com 18 anos ou mais, 2) diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, com glicemia estável ($HbA1c \leq 11\%$) e mantidos por dieta e/ou terapia diabética por pelo menos 12 semanas antes a avaliação 3) presença tanto de dor espontânea quanto evocada nos pés, 4)

			<p>história de pelo menos seis meses de neuropatia periférica diabética dolorosa diagnosticada de acordo com os critérios diagnósticos da pesquisa (usando o Michigan Neuropathy Screening Instrument). Os critérios de exclusão foram os distúrbios atuais do uso de substâncias do DSM-IV; (2) história de dependência de <i>Cannabis</i> ao longo da vida; (3) histórico de esquizofrenia do DSM-IV, transtorno bipolar, ansiedade generalizada ou transtorno de pânico, psicose prévia ou intolerância a canabinoides; (4) Uso atual de <i>Cannabis</i> nos últimos 30 dias (5) grávida ou planejando gravidez (6) condições médicas graves que podem afetar a segurança do participante ou a condução do estudo (por exemplo, doença cardíaca ou pulmonar); (7) outras condições médicas associadas a neuropatia periférica ou dor de origem vascular que podem confundir a avaliação de Neuropatia Diabética dolorosa; (8) amputações de extremidades inferiores, exceto dedos; e glicose no sangue instável documentada (jejum <70mg/dl ou glicemia aleatória > 250mg/dl).</p>
<p><i>An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease.</i></p>	<p>MEDLINE The journal of pain: official journal of the American Pain Society (J Pain)</p>	<p>Comparar a eficácia da analgesia de <i>Cannabis</i> Vaporizada em diferentes dosagens.</p>	<p>42 participantes Pacientes entre 18 e 70 anos com lesão ou doença na medula espinhal e percepção de dor maior ou igual a 4/10 em escala numérica de 11 pontos. Critérios de exclusão: Ideação Suicida (de acordo com a <i>Center for Epidemiological Studies-Depression Scale</i>), Transtorno Bipolar, Depressão (<i>Patient Health Questionnaire-9</i></p>

Wilsey (2016) ²²			maior ou igual a 15), Esquizofrenia, Distúrbios do uso de substâncias do DSM-IV, e outras condições clínicas potencialmente deletérias como doença coronariana e DPOC (baseado na opinião do investigador).
------------------------------------	--	--	---

Quadro 5

1º Autor (Ano) ^{referência}	Duração	Intervenção proposta & Dosagem	Método de medição dos Resultados	Resultados	Conclusões
Abrams (2007) ¹⁵	O estudo ocorreu em 21 dias. 9 dias pra estabelecer elegibilidade e acomodar os pacientes no San Francisco General Hospital General Clinical Research Center (dias -9 a -1), 5 dias de intervenção (dias 1 a 5) e 7 dias de observação pós-intervenções (dias 6 a 12).	Durante os 5 dias de intervenção todos os pacientes fumaram três cigarros de maconha diários de 8 em 8 horas, das 14h do primeiro dia até as 14h do quinto dia. Grupos caso receberam cigarros de <i>Cannabis</i> contendo	Foi pedido a todos os pacientes que mantivessem um diário registrando, com base na EVA, a percepção de dor das 24h anteriores. A escala também foi utilizada para mensurar a percepção imediata de analgesia. Os participantes também completaram a forma reduzida do <i>Profile of Mood States</i> (POMS)	Apenas 25 pacientes de cada grupo completaram o estudo. O nível basal de dor dos dois grupos foi calculado como a média dos diários dos dias -1 e 1. 13 pacientes do grupo caso apresentaram >30% de redução no nível basal ao final do estudo, contra 6 do grupo controle. A redução mediana na percepção diária de dor foi de 34% no grupo caso, contra	O estudo fornece evidências de que a <i>Cannabis</i> possui efeitos analgésicos imediatos. Além disso, seus efeitos de longo prazo sobre os mecanismos neuronais associados à HIV-SN dolorosa são clinicamente significantes (>30%).

		3.56% delta-9-THC, grupos controle receberam cigarros idênticos contendo 0% THC.	para avaliação do humor. Os sintomas de ansiedade, sedação, desorientação, paranoia, confusão, tontura, e náusea foram analisados utilizando escalas de 0-3 (inexistente, leve, moderado, intenso).	17% no grupo controle. Logo após a primeira dose do estudo o grupo caso apresentou uma redução mediana de 72% na percepção da dor, contra 15% do grupo controle. A última dose apresentou redução mediana de 51% contra 5%. Um paciente em cada grupo apresentou episódio de ansiedade grau 3. No grupo caso também foi observado um episódio de tontura grau 3. Os efeitos adversos foram leves em ambos os grupos, mas aumentados no grupo caso. Nenhum paciente saiu por efeitos adversos.	
Wilsey (2008) ¹⁶	-----	Três dosagens diferentes foram ministradas: dose alta (7% delta-9-THC), dose baixa (3.5% delta-9-	Para analisar a analgesia sobre a dor espontânea foi utilizada a EVA. Uma escala parecida foi utilizada para quantificar a	Dos 38 pacientes, 32 completaram todas as 3 sessões de estudo, 1 completou 2 sessões e 5 completaram apenas 1 sessão; um total de 103 sessões de	Foram identificados níveis clinicamente significantes de analgesia, porém idênticos, em ambas as concentrações de <u>Cannabis</u> . O

		<p>THC) e placebo. Todos os pacientes deveriam receber as três dosagens, aleatoriamente, e com no mínimo 3 dias de intervalo entre elas. Foi padronizada a forma de tragar, bem como o número de tragadas.</p>	<p>dimensão emocional da dor. A analgesia também foi monitorada utilizando a escala <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC). Perfis subjetivos como “qualquer efeito”, “efeito positivo” e “efeito negativo”, bem como efeitos psicoativos como “ansioso” e “sedado” foram também determinados utilizando EVA. Similarmente, humor também foi quantificado. Para determinar efeitos neurocognitivos foram utilizados o <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> (WAIS-III) <i>Digit Symbol Test</i>, o <i>Hopkins Verbal Learning Test Revised</i> e o <i>Grooved</i></p>	<p>estudo foram realizadas. A linha de base de dor média dos participantes foi de 55. Pacientes receberam as dosagens à qual foram aleatorizados apenas se estivessem com dor avaliada acima de 30 no momento. Foi detectada uma progressiva redução na percepção da dor dos pacientes administrados <i>Cannabis</i> em comparação com o placebo (0.00035 de redução na escala EVA por minuto).</p>	<p>plateau encontrado no estudo sugere que a dose terapêutica máxima está contida na faixa avaliada pelo trabalho. Efeitos psicoativos foram mínimos e bem tolerados, com efeitos cognitivos agudos, particularmente na memória.</p>
--	--	--	---	---	--

			<i>Pegboard Test.</i>		
Ellis (2009) ¹⁷	Duração de 7 semanas divididas em 5 fases. Uma semana de fase de inicial para obter medidas de dor e funcionamento neuropsicológico; (2) 5 dias de <i>Cannabis</i> fumada ou placebo; (3) 2 semanas de wash-out para permitir a liberação de drogas e para avaliar possíveis benefícios estendidos ou piora da dor após retirada do tratamento; (4) 5 dias fumando <i>Cannabis</i> ou placebo; e (5) 2 semanas finais de wash-out.	Pacientes começaram com uma dosagem de 4% ou placebo, determinadas aleatoriamente. De acordo com a percepção de dor e efeitos adversos as doses foram gradualmente ajustadas, até um mínimo de 1% ou um máximo de 8%, sendo o objetivo a titulação ideal tanto em termos de analgesia quanto de efeitos colaterais. Cada paciente realizou 4 sessões diárias, sendo as tragadas padronizadas por uma	A avaliação principal da eficácia do tratamento foi a alteração na magnitude da dor, avaliada pelo DDS. Os pacientes também utilizaram a escala EVA. Outras avaliações clínicas foram realizadas, baseadas no <i>Sickness Impact Profile, Profile of Mood States</i> , e <i>Brief Symptom Inventory</i> .	Dos 34 pacientes inscritos 28 terminaram o tratamento tanto com <i>Cannabis</i> ativa quanto placebo. Durante a semana de tratamento com placebo, 26 indivíduos (93%) titularam até a dose máxima nominal de 8% de THC; os dois restantes escolheram 6%. Em comparação, durante a semana de tratamento com substância ativa, a maioria dos indivíduos titularam para a dose de 2% (N = 9) ou 4% (N = 10); o restante tituló para 1% (N = 1), 6% (N = 4) e 8% (N = 4). A redução da dor foi significativamente maior com <i>Cannabis</i> em comparação ao placebo (diferença mediana na redução da dor = 3,3 pontos na escala DDS). A	<i>Cannabis</i> fumada reduziu significativamente a intensidade da dor neuropática quando comparada ao placebo. A <i>Cannabis</i> foi associada a uma redução média da intensidade da dor de "forte" a "suave a moderada" (DDS). Além disso, a <i>Cannabis</i> foi associada a um considerável (46%) e significativamente maior (vs 18% para placebo) proporção de pacientes que atingiram o que é geralmente considerado alívio da dor clinicamente significativo ($\geq 30\%$ de redução da dor).

		enfermeira acompanhante.		escala EVA também mostrou diferenças entre o grupo com caso e controle (-17 da linha de base no primeiro, -4 no segundo).	
Ware (2010) ¹⁹	4 períodos de 14 dias, com 5 dias de uso seguidos por 9 dias de wash-out.	Pacientes foram aleatorizados para receber, em cada período, <i>Cannabis</i> sem substância ativa, e com as titulações de 2.5%, 6.0% e 9.4%. Todos os pacientes utilizaram cachimbos, sendo uma tragada equivalente a uma dose. A primeira dose de cada período foi supervisionada e os pacientes instruídos. Após isso, todos os pacientes se	Intensidade da dor foi medida usando uma escala de classificação numérica de 11 itens, com “Sem dor” e “pior dor possível” como limites. A escala de classificação foi administrada uma vez ao dia para o presente momento, pior dor, menor dor e média da intensidade da dor nas últimas 24 horas. Efeitos agudos foram medidos utilizando EVA.	21 pacientes completaram o estudo. A intensidade média diária da dor foi significativamente menor em pacientes utilizando 9,4% de delta-9-THC (5.4) do que com 0% de delta-9-THC (6.1). Houve uma tendência na melhora de todos os resultados de acordo com o aumento das titulações de delta-9-THC. Pacientes utilizando a dose máxima reportaram aumento da sonolência e do período de sono. 248 efeitos adversos leves e 6 efeitos adversos médios foram detectados.	25 mg de <i>Cannabis</i> com 9,4% de delta-9-THC, administrada como uma única inalação fumada três vezes ao dia durante cinco dias, reduziu significativamente a intensidade da dor em comparação com uma maconha de delta-9-THC a 0%. Foram encontradas melhorias significativas em medidas de qualidade do sono e ansiedade. Se mostrou viável o método de maconha fumada em dose única. A redução média da dor (0,7) em uma escala de 10 cm que foi detectado

		<p>automedicaram em casa, ao longo dos cinco dias, três vezes ao dia.</p>			<p>no estudo é modesto quando comparado com o de outras drogas para dor neuropática crônica, como a gabapentina(1,2) e pregabalina(1,3) Entretanto, o estudo envolveu participantes com dor refratária para os quais terapias convencionais falharam, e essa característica pode ter limitado o potencial de descobertas de uma redução maior da dor.</p>
<p>Wilsey (2013)²⁰</p>	<p>O estudo ocorreu entre Dezembro de 2009 e Março de 2011. Os participantes foram inscritos para três sessões experimentais de 6 horas de duração. As sessões foram separadas por</p>	<p>Cada paciente recebeu uma vez <i>Cannabis</i> de dose média (3,53% delta-9-THC), baixa dose (1,29% delta-9-THC) e placebo em ordem aleatória. Para a padronização</p>	<p>(1) Redução da dor espontânea foi primariamente avaliada utilizando a EVA, e secundariamente utilizando o <i>The Patient Global Impression of Change</i> (PGIC). A percepção subjetiva da dor</p>	<p>(1) O estudo encontrou redução de pelo menos 30% da dor menor no grupo placebo (10 de 38 pacientes) do que nos grupos recebendo doses baixa (21 de 37) e média (22 de 36). A analgesia foi cumulativa com o</p>	<p>O estudo encontrou que ambas as dosagens testadas pelo estudo foram capazes de tratar a dor neuropática eficientemente. Também evidenciou efeitos adversos esperados, como sobre a memória e</p>

<p>pelo menos 3 dias para permitir a decomposição dos metabolitos de THC. Os intervalos entre as sessões variaram de 3 a 14 dias.</p>	<p>da administração da droga foi utilizada a técnica <i>Foltin Puff Procedure</i>.²³ Cada sessão de 6 horas contou com quatro inalações aos sessenta minutos, seguido de quatro a oito inalações aos 180 minutos, de acordo com a auto-avaliação subjetiva da necessidade de cada participante.</p>	<p>foi analisada utilizando <i>The Neuropathic Pain Scale</i>²⁴. (2) Alodinia foi avaliada quando presente também utilizando a EVA. (3) O limiar de dor térmica foi determinado pela aplicação de calor aumentado progressivamente na área mais dolorosa do corpo dos indivíduos. O registro foi realizado em Graus Centígrados. (4) Outras percepções subjetivas como “any drug effect”, e “good drug effect,” utilizando a EVA, bem como efeitos psicoativos (como “alto” “bebado” “chapado”) foram avaliados. Assim também foi</p>	<p>aumento das inalações. <i>The Patient Global Impression of Change</i> também mostrou a mesma tendência. Quando testados para o <i>The Neuropathic Pain Scale</i> os pacientes apresentaram mais uma vez, redução estatisticamente significativa de todos os descritores associados a dor neuropática entre os pacientes utilizando <i>Cannabis</i> ativa em comparação ao grupo placebo. Mais uma vez, não existiu diferença entre os grupos recebendo dose baixa e média. (3) O tratamento não revelou influencia no limiar de dor térmica dos pacientes.(4) A percepção subjetiva mais sentida pelos pacientes foi “good drug effect”. Quase todos os efeitos psicoativos se</p>	<p>aprendizado, mas que foram menores nos grupos recebendo baixa dose. O estudo apoia o uso de <i>Cannabis</i> para o tratamento de dor neuropática. Fornece evidência adicional da eficácia da <i>Cannabis</i> vaporizada bem como estabelece dose baixa de <i>Cannabis</i> (1,29%) como tendo uma relação risco-benefício favorável.</p>
---	--	--	---	--

			<p>avaliado o humor (triste vs feliz, ansioso vs relaxado). (5) A neurocognição também foi testada utilizando diversos testes, sendo eles: 1 - <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> (WAIS-III) <i>Digit Symbol Test</i>, 2 - <i>The Hopkins Verbal Learning Test Revised</i> e 3 - <i>The Grooved Pegboard Test</i>.</p>	<p>mostraram mais presentes nos grupo de maior dosagem em relação ao grupo placebo (“anxiety” e “down” não foram afetados pela intervenção), entretanto apenas um se mostrou clinicamente relevante (“like the drug effect”). Não existiu diferença significativa no humor entre os três grupos.</p> <p>(5) Houve piora global e dose-dependente da performance dos testes neurocognitivos nos pacientes recebendo substância ativa em relação aos pacientes recebendo placebo.</p>	
Wallace (2015) ²¹	-----	<p>Foi administrado para cada paciente 4 sessões separadas por duas semanas</p>	<p>Em cada sessão, os seguintes parâmetros foram analisados: (1) Um escore de dor espontânea e evocada (EVA);</p>	<p>Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de dor espontânea entre doses (placebo > baixa/média doses ></p>	<p>O estudo encontrou uma redução dose-dependente na intensidade da dor em resposta à <i>Cannabis</i> inalada em pacientes com</p>

		<p>contendo <u>Cannabis</u> placebo, baixa dosagem (1%), média dosagem (4%) ou alta dosagem (7%). Para a padronização da administração da droga foi utilizada a técnica Foltin Puff Procedure.</p>	<p>(2) Inventário de Depressão de Beck-II; 3) Testes cognitivos (<i>Paced Auditory Serial Attention Test</i> e <i>Trail-Making Test</i>); e 4) uma pressão arterial basal, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura. Após a administração do fármaco, os seguintes parâmetros foram avaliados em ordem: (1) pontuações de dor espontânea e evocada aos 5, 15, 30, 45, 60 minutos e a cada 30 minutos daí por 4 horas. (2) Escores subjetivos de "highness", euforia e sonolência aos 30, 60, 90, 120 e 240 minutos; (3) teste cognitivo aos 5 minutos, 30</p>	<p>alta dose). Para dor evocada existiu diferença significativa entre todas as doses, com redução mais pronunciada a cada aumento. Nenhum dos testes cognitivos mostrou diferenças significativas de performance entre as dosagens. Análises de "highness" mostraram um efeito dose-dependente que cessou após 4 horas. Os efeitos adversos da <u>Cannabis</u> foram definidos como euforia e sonolência. A proporção de participantes com euforia variou de 100% para dose alta a quase 60% para placebo. Comparado ao placebo, apenas a dose alta de <u>Cannabis</u> apresentou uma proporção significativamente maior de participantes relatando sonolência.</p>	<p>DPN. No entanto, existe alguma incerteza em relação ao intervalo de dosagem que resulta em analgesia após a administração de <u>Cannabis</u>. Com relação à cognição, alguns pequenos efeitos foram detectados, principalmente em relação a atenção e memória de trabalho.</p>
--	--	--	---	---	---

			minutos e 30 minutos depois, durante 4 horas.		
Wilsey (2016) ²²	-----	Cada paciente recebeu uma vez <i>Cannabis</i> de dose média (2.9% delta-9-THC), alta (6.7% delta-9-THC) ou placebo em três sessões de 8 horas, ordem aleatória. Para a padronização da administração da droga foi utilizada a técnica Foltin Puff Procedure. Cada sessão de 8 horas contou com quatro inalações após serem colhidos os dados basais, seguido de quatro a oito inalações aos 240 minutos, de acordo com a	Os métodos de avaliação dos resultados foram quase os mesmos descritos no trabalho anterior do autor. Adicionam—se aos anteriores descritos a avaliação da espasticidade pelos mesmos métodos de avaliação da dor (EVA e <i>The Patient Global Impression of Change</i>). Adicionam-se também aos testes anteriores para avaliação da neurocognição os seguintes: <i>The Paced Auditory Serial Addition Test</i> (PASAT); <i>The Trail Making Test</i> (TMT). Sinais vitais também foram	Houve redução estatisticamente significativa nos escores de dor após a intervenção, num padrão dose-dependente. O <i>Global Impression of Change</i> também detectou reduções significativas na percepção de dor dos pacientes após as inalações da substância ativa comparada com placebo, mas não houve diferenças em relação a dosagem. A alodinia permaneceu inalterada após a intervenção. O tratamento não revelou influencia no limiar de dor térmica dos pacientes. Efeitos psicoativos revelaram também serem mais intensos e frequentes de acordo com o aumento das doses.	O estudo complementa o trabalho investigativo anterior de que a <i>Cannabis</i> é um tratamento promissor em síndromes dolorosas causadas por lesões ou doenças do sistema nervoso. Estudos adicionais para examinar este tipo de tratamento durante um período mais prolongado (por exemplo, várias semanas a meses) para assegurar que uma resposta analgésica será mantida.

		auto-avaliação subjetiva da necessidade de cada participante	colhidos.	<p>A espasticidade foi pouco alterada pela intervenção. Entre os sinais vitais, apenas a frequência cardíaca mostrou sofrer alteração com a intervenção, elevando-se (aos 60 minutos, a frequência média foi: Placebo: 70 Bpm; Média Dose: 80 Bpm; Alta Dose: 79 Bpm). Os testes de avaliação de neurocognição mostraram-se em sua maioria inalterados, sendo as pequenas alterações pouco significantes.</p>	
--	--	--	-----------	---	--

VI. DISCUSSÃO

Após uma análise inicial do grupo de estudos selecionado já é possível perceber o pequeno número de trabalhos relativos a este tema. Sete no total, dos quais, três são do mesmo autor. Wilsey et al (2008, 2013, 2016)^{16,20,22} realizaram três intervenções sequenciadas que seguem uma progressão lógica, mas que compartilham de estrutura relativamente semelhantes. Isso nos deixa virtualmente com cinco trabalhos, sendo um deles dividido em três partes.

Outro fator que chama a atenção é o ano da primeira publicação. Apesar do critério de inclusão buscar desde o ano 2000, o primeiro artigo encontrado é de 2007, revelando o quão recentes são os estudos sobre o tema em geral.

Outra limitação dividida coletivamente pelos trabalhos é o tamanho da população estudada. No total, os 7 artigos^{15-17, 19-22} concentraram 241 participantes, tendo o menor estudo 16²¹ pacientes e, o maior, 55¹⁵. Cinco dos ensaios clínicos incluídos são cruzados (além de randomizados, duplos-cego e placebo-controlados)^{16,19-22} e, portanto, o seu número reduzido de pacientes torna-se um problema menor, visto que cada participante contribui para os dados de caso e controle sequencialmente.

Em geral pode-se dizer que a população total estudada pelos trabalhos é relativamente homogênea. Ainda que tenham se diferenciado em relação ao fator causador do sintoma de dor neuropática (Diabetes, HIV, Lesão na medula e outras), as populações dos artigos assemelham-se na maior parte dos critérios de inclusão e exclusão (como idade, presença de depressão e/ou ideação suicida, experiências prévias com a droga etc.).

Em relação às dosagens, a maior parte dos artigos estabeleceu concentrações fixas de THC a ser disponibilizado aos grupos de pacientes (variando entre 0% e 9,4%). Apenas dois autores estabeleceram formas de adequar a analgesia à necessidade subjetiva do paciente, prática que hoje é preconizada em diversas situações, inclusive pós-cirúrgicas²⁵.

Wilsey et al. (2013,2016)^{20,22}, assumiram uma variabilidade no número de tragadas de acordo com a percepção do paciente, mesmo que mantendo a concentração de THC da *Cannabis* fixa em cada sessão terapêutica. Já Ellis et al. (2009)¹⁷ estabeleceram como parâmetros iniciais *Cannabis* contendo 0% ou 4% de delta-9-THC. Desse valor então os pacientes titularam a dosagem preferida, de acordo com suas percepções de dor e efeitos colaterais.

Deve ser pontuado que todos os artigos administraram *Cannabis* levando em consideração apenas a sua concentração de delta-9-THC. O fato é que o THC, apesar de ainda ser considerado o principal, não é o único componente analgésico e nem o único componente psicotrópico da *Cannabis*. A ausência mais danosa, especificamente, é a do canabidiol (CBD), o qual parece ter

propriedades analgésicas e ansiolíticas¹¹. Wallace et al (2015)²¹ apontam essa questão em sua discussão, sugerindo então aos futuros autores que levem em consideração esse fato.

Todos os artigos utilizaram como método de determinação do potencial analgésico alcançado pela terapêutica a Escala Visual Analógica. Simultaneamente, todos os trabalhos encontraram redução imediata da dor espontânea clinicamente significativa (>30% de redução da dor em relação ao valor basal). Além disso, a analgesia experienciada pelos grupos recebendo substância ativa em relação aos grupos placebo foi estatisticamente significativa em todos os trabalhos (p menor ou igual a 0.05).

Os trabalhos de Ellis et al. (2009)¹⁷ e Abrams et al. (2007)¹⁵ foram os únicos que construíram suas intervenções de maneira a analisar seus efeitos de longo prazo na modulação de dor, enquanto os outros estudos buscaram minimizar tais efeitos e focar na analgesia imediata. O resultado foi que ambos apontaram para um provável potencial analgésico mediato na Cannabis, e sinalizaram a necessidade de mais estudos.

Outras formas de avaliação da dor espontânea foram empregadas conjuntamente, mas se estabeleceram como exceções dentro do grupo de artigos e efetivamente corroboraram com os achados anteriormente expostos.

O sintoma da alodinia não foi testado por todos os trabalhos, e aqueles que testaram encontraram informações conflitantes. Wallace et al. (2015)²¹, por exemplo, encontraram redução clinicamente significativa da alodinia após a intervenção, independentemente da dosagem. Já Wilsey et al. (2016)²² não detectaram tal influência. No segundo artigo, o limiar de sensação térmica dolorosa também foi testado, mais uma vez não localizando influência da intervenção.

A avaliação de efeitos secundários decorrentes da intervenção se distribuiu basicamente entre três categorias: avaliação do humor, dos efeitos psicoativos e da cognição. Em relação ao humor, nem todos os artigos o avaliaram e, entre aqueles que o fizeram, pouco efeito da intervenção foi detectado. O único trabalho que menciona uma alteração mais aprofundada no humor foi o artigo de Ware et al. (2010)¹⁹, concluindo que houve melhora geral do humor dos pacientes.

Diversos efeitos psicoativos foram encontrados, como confusão, tontura, enfraquecimento, ansiedade, euforia e sonolência, sendo os dois últimos mais prevalentes do que os outros. A intensidade de todos esses efeitos foi em geral baixa, com algumas exceções. O estudo de Abrams et al. (2007)¹⁵ apontou a ocorrência de um episódio de tontura e dois de ansiedade mais graves, sendo administrado lorazepam aos pacientes. Ware et al. (2010)¹⁹ também desviam da média e encontra resultados mais positivos, relatando como dois principais efeitos a sonolência (entretanto melhorando a qualidade do sono) e a redução da ansiedade. Todos os estudos determinaram tais efeitos, quando presentes, como dose-dependentes.

Em relação à cognição, apenas quatro artigos trataram desse tema, sendo três deles de Wilsey et al. (2008,2013,2016)^{16,20,22} e um de Wallace et al (2015)²¹. Todos os artigos do primeiro apontam uma pequena redução geral da performance dos testes cognitivos dos indivíduos tratados com substância ativa. Os principais efeitos foram na memória e aprendizado, tendo as avaliações piorado em função da dose. Wallace et al. (2015)²¹, por sua vez, não encontra influência estatisticamente significativa.

Os principais efeitos adversos relatados pelo conjunto de artigos foram “olhos secos”, tosse com ou sem sensação de queimação, cefaleia, aumento da dor e psicose aguda. O efeito adverso de aumento da dor levou dois pacientes a saírem do estudo de Ware et al (2010)¹⁹. Dois pacientes foram retirados do estudo de Ellis et al. (2009)¹⁷ também por conta de efeitos adversos. O primeiro apresentou tosse incessante durante as sessões de tratamento e o segundo apresentou um episódio de psicose aguda.

Não foram oferecidas mais explicações pelo artigo de Ware et al. (2010)¹⁹ em relação às causas do aumento de dor, e Ellis et al. (2009)¹⁷ definiram a tosse incessante como decorrente da fumaça. Já em relação ao episódio de psicose aguda, o mais grave entre eles, após posterior revelação de que o paciente efetivamente estava recebendo substância ativa, e não placebo, estabeleceu-se o diagnóstico de psicose induzida por Cannabis.²⁶

Acometimentos psiquiátricos como a psicose e a esquizofrenia certamente estão entre as maiores preocupações dos médicos em relação ao uso terapêutico da Cannabis, e revisões recentes^{26,27} apontam claras evidências de que a planta pode influenciar no desenvolvimento de desordens psiquiátricas, dada a susceptibilidade do paciente.

Os principais fatores de risco associados ao uso da Cannabis para desenvolvimento de transtornos psicóticos são: baixa idade de exposição, história familiar de esquizofrenia, susceptibilidade genética e história de trauma na infância.²⁷ A composição química da planta também é capaz de aumentar ou diminuir os riscos para o paciente. O THC tem sido considerado o principal canabinoide na gênese dessa condição clínica, enquanto ao CBD tem sido apontada uma função ansiolítica e antipsicótica.²⁷

Em relação às dosagens ideais para maximização dos efeitos terapêuticos e minimização dos efeitos adversos, os artigos não foram capazes de chegar a um consenso. Wilsey et al. (2013)²⁰ apontam que uma baixa dosagem (1,29% THC) provavelmente possui uma relação risco-benefício favorável. Contrariamente, 26 dos 28 pacientes de Ellis et al. (2009)¹⁷ titularam suas medicações para o limite, 8% THC. Os outros artigos não apontam especificamente em nenhuma direção específica. Esse efeito pode ter sido causado pelas diferenças metodológicas entre os artigos, bem como pela ausência de titulação de CBD entre as medicações, como já exposto anteriormente.

VII. CONCLUSÃO

Da análise dos artigos selecionados por este trabalho deriva a conclusão de que a *Cannabis* tem potencial para ser um medicamento eficaz, seguro e bem tolerado no tratamento de dor neuropática crônica. Os dados apresentados são promissores, mas o tamanho reduzido dos estudos e a ausência de consenso em relação às concentrações de THC e CBD ideais limitam a determinação precisa de sua eficácia e segurança. Mais estudos, com populações abrangentes e controle bioquímico rigoroso da composição da *Cannabis*, devem ser capazes de estabelecê-la como uma alternativa valerosa no suporte aos pacientes portadores de dor neuropática crônica.

VIII. SUMMARY

Efficacy, safety and tolerability of Cannabis in the treatment of patients with chronic neuropathic pain: a systematic review of the literature. Objective: To describe the findings of randomized clinical trials on the use of Cannabis in the treatment of neuropathic pain. **Introduction:** Neuropathic pain is a disorder characterized by chronic pain associated with decreased quality of life. We can still consider an open field of research the investigation of new therapeutic agents for this clinical condition. Cannabis has been increasingly studied as a therapeutic alternative. **Methodology:** The search sources for the research were the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences databases (LILACS) and the Spanish Bibliographic Index in Health Sciences (IBECs), contained in the online database Virtual Library (BVS) (bvsalud.org) and the Medline (PubMed) database (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). We searched for randomized clinical trials evaluating the efficacy and safety of Cannabis in the treatment of neuropathic pain. The studies were submitted to selection by title and, later, by reading the abstracts. Selected studies were read in full to verify eligibility, according to the inclusion and exclusion criteria. **Results:** Seven randomized controlled trials were selected, five of which were cross-sectional studies. For those who evaluated the efficacy, all obtained clinical benefits after use of the drug. For those who evaluated the acceptability/safety of the drug, the occurrence of side effects were transient and without recurrence. **Discussion:** Cannabis has been shown to be useful in the treatment of neuropathic pain. **Conclusion:** This review evidenced the efficacy and safety of Cannabis in the treatment of neuropathic pain; there is a need for additional research for a more detailed evaluation of its role in the therapy of this chronic painful condition.

Keywords: cannabis; 2. pharmacological treatment; 3. neuralgia; 4. neuropathic pain

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain: Pain. outubro de 2011;152(10):2204–5.
2. Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Diagnosis and management of neuropathic pain. Pain Manag. maio de 2014;4(3):221–31.
3. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies: Pain. abril de 2014;155(4):654–62.
4. Cunha LL, Mayrink WC. Influência da dor crônica na qualidade de vida em idosos. Rev Dor. junho de 2011;12(2):120–4.
5. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. junho de 2016;Volume 9:457–67.
6. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health [Internet]. dezembro de 2013 [citado 15 de outubro de 2018];13(1). Disponível em: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-1229>
7. Touw M. The Religious and Medicinal Uses of *Cannabis* in China, India and Tibet. J Psychoactive Drugs. janeiro de 1981;13(1):23–34.
8. Levine HG. Global drug prohibition: its uses and crises. Int J Drug Policy. abril de 2003;14(2):145–53.
9. Mack A, Joy J. Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [citado 15 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224394/>
10. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of *Cannabis sativa* Plants from Different Chemotypes. J Nat Prod. 26 de fevereiro de 2016;79(2):324–31.
11. Russo E. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther Clin Risk Manag. fevereiro de 2008;Volume 4:245–59.
12. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Drug Discov Today. 1º de janeiro de 2017;22(1):105–10.
13. Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Ann Intern Med. 18 de agosto de 2009;151(4):264.
14. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 23 de março de 2010;340(mar23 1):c332–c332.
15. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. Neurology. 13 de fevereiro de 2007;68(7):515–21.
16. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. J Pain. junho de 2008;9(6):506–21.
17. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. Neuropsychopharmacology. fevereiro de 2009;34(3):672–80.
18. Gracely RH, Kwilosz DM. The Descriptor Differential Scale: applying psychophysical principles to clinical pain assessment. Pain. dezembro de 1988;35(3):279–88.

19. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 5 de outubro de 2010;182(14):E694–701.
20. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *J Pain.* fevereiro de 2013;14(2):136–48.
21. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* julho de 2015;16(7):616–27.
22. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* setembro de 2016;17(9):982–1000.
23. Chait LD, Corwin RL, Johanson CE. A cumulative dosing procedure for administering marijuana smoke to humans. *Pharmacol Biochem Behav.* março de 1988;29(3):553–7.
24. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology.* 1º de fevereiro de 1997;48(2):332–8.
25. Ratrout HF, Hamdan-Mansour AM, Seder SS, Salim WM. Patient Satisfaction About Using Patient Controlled Analgesia in Managing Pain Post Surgical Intervention. *Clin Nurs Res.* agosto de 2014;23(4):353–68.
26. Cannabis-Induced Psychosis: A Review | Psychiatric Times [Internet]. [citado 16 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.psychiatrictimes.com/substance-use-disorder/cannabis-induced-psychosis-review>
27. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, Dâ€™Souza DC. Gone to Pot – A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry* [Internet]. 22 de maio de 2014 [citado 16 de outubro de 2018];5. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00054/abstract>
28. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1º de outubro de 2003;290(13):1757–62.
29. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 “N of 1” studies. *Anaesthesia.* maio de 2004;59(5):440–52.
30. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 27 de setembro de 2005;65(6):812–9.
31. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain.* dezembro de 2004;112(3):299–306.
32. Kraft B, Frickey NA, Kaufmann RM, Reif M, Frey R, Gustorff B, et al. Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers. *Anesthesiology.* julho de 2008;109(1):101–10.
33. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, Sorkin LS, Gouaux B, Grant I, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res.* 11 de janeiro de 2012;1431:46–52.
34. Correa Castillo DP, Moreno Benavides C. Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple. *Acta Neurol Colomb.* 200903;25(1):4–15.
35. Oreja Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol.* 201210;55(7):421–30.

X. APÊNDICE

Apêndice I: Artigos excluídos e os motivos de exclusão.

1º Autor (Ano)^{referência}	Título	Base de Dados	Motivo de Exclusão
Karst (2003) ²⁸	<i>Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.
Notcutt (2004) ²⁹	<i>Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.
Rog (2005) ³⁰	<i>Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do resumo por fugir ao tema.
Berman (2004) ³¹	<i>Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.
Kraft (2008) ³²	<i>Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.
Riggs (2012) ³³	<i>A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men.</i>	MEDLINE	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.
Correa (2009) ³⁴	<i>Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple / Systematic review of the literature: treatment for central</i>	BVS (LILACS)	Excluído após a leitura do título por não se enquadrar no tipo de estudo buscado.

	<i>pain in multiple sclerosis</i>		
Oreja (2012) ³⁵	<i>Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides / Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids</i>	BVS (IBECS)	Excluído após a leitura do título por fugir ao tema.

Apêndice II: Verificação dos artigos selecionados de acordo com as orientações da declaração CONSORT¹⁴.

Autor & Ano Seção/Tópico	Abrams, DI. et al. (2007)	Wilsey, B. et al. (2008)	Ellis, R.J. et al. (2009)	Ware, MA. et al. (2010)	Wilsey, B. et al. (2013)	Wallace, MS. et al. (2015)	Wilsey, B. et al. (2016)
Título e Resumo:							
Identificar no título como um estudo clínico randomizado.	P	P	P	P	A	A	A
Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões.	P	P	P	P	P	P	P
Introdução:							
<i>Fundamentação:</i> Fundamentação científica e explicação do raciocínio.	P	P	P	P	P	P	P
<i>Objetivos:</i> Objetivos específicos ou hipóteses.	P	P	P	P	P	P	P
Métodos:							
<i>Desenho do Estudo:</i> Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação.	P	P	P	P	P	P	P
Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Participantes:</i> Critérios de elegibilidade para participantes.	P	P	P	P	P	P	P
Informações e locais de onde foram coletados os dados	P	P	P	P	P	P	P
<i>Intervenções:</i> As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados.	P	P	P	P	P	P	P
<i>Desfechos:</i> Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo	P	P	P	P	P	P	P

absolutos e relativos.							
<i>Análises auxiliares:</i> Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias.	P	P	P	P	P	P	P
<i>Danos:</i> Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo.	P	P	P	P	P	P	P
Discussão:							
<i>Limitações:</i> Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises.	A	A	P	P	P	P	A
<i>Generalização:</i> Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico.	P	P	P	P	P	P	P
<i>Interpretação:</i> Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes.	P	P	P	P	P	P	P
Outras informações:							
<i>Registro:</i> Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado.	P	P	P	P	P	P	P
<i>Protocolo:</i> Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível.	A	A	A	A	A	A	A
<i>Fomento:</i> Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores.	P	P	P	P	P	P	P

P - presente; A - ausente; N/A – não se aplica.

Apêndice III: Tabela comparativa contendo os critérios definidos pela declaração PRISMA.(1)

SECTION/TOPIC	#	CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	I
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2,29
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	7
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	A
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	A
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	N/A

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	N/A
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	N/A
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	N/A
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	8,9
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	10-24
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	10-24
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	N/A
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	25-27
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	N/A
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	25-27
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	25-27
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	28
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	V