

Ebook da coleção
**O Código
Canabinoide**

Dor crônica

Volume 2

1ª edição

2025

*Dor crônica sob uma
nova perspectiva:
tratamento da dor
com fitocanabinoides*

greens

Sumário

Prefácio	03
Introdução	04
1. Bases fisiológicas da dor crônica	05
2. Dor nociceptiva	07
3. Dor neuropática.....	09
4. Dor nociplástica.....	16
5. Outros tipos de dor	18
6. Aspectos éticos e legais	25
7. Certificações.....	28
Fale Conosco	35

Prefácio

A dor crônica é uma das condições médicas mais prevalentes e desafiadoras da prática clínica moderna. Ela compromete não apenas a integridade física, mas também a funcionalidade e o bem-estar psicossocial dos indivíduos. Em um cenário de crescente complexidade nos quadros de dor e limitação nas respostas terapêuticas tradicionais, torna-se imprescindível um olhar multidimensional, que compreenda os mecanismos fisiopatológicos e proponha condutas baseadas em evidências.

Este volume se dedica a apresentar, de forma integrada e aprofundada, os principais tipos de dor crônica – incluindo dores nociceptivas, neuropáticas e nociplásticas – e suas manifestações clínicas, com destaque para patologias como artrite reumatoide, neuropatia diabética, fibromialgia, neuralgias e cefaleias. Ao longo dos capítulos, são explorados os fundamentos fisiológicos da dor, suas classificações e os desafios terapêuticos associados, com base nas diretrizes mais atualizadas da literatura científica.

Como diferencial, esta obra introduz os princípios da medicina endocanabinoide como ferramenta complementar no manejo da dor, contemplando desde a modulação do sistema nervoso até a atuação anti-inflamatória e neuroprotetora dos fitocanabinoides. Com foco na segurança, na individualização da dose e na aplicabilidade clínica, este guia pretende apoiar profissionais da saúde no enfrentamento da dor crônica de forma ética, científica e centrada no paciente.

Dr. Sidarta Zuanon Dias

Maio de 2025

Introdução

A dor crônica é uma condição multifatorial que exige compreensão profunda de seus mecanismos e abordagens terapêuticas. Este volume reúne os principais tipos de dor e suas condutas clínicas, com foco na medicina endocanabinoide como ferramenta complementar baseada em evidências para um manejo individualizado e eficaz.

Definição e natureza da dor

De acordo com a IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor), a dor é definida como “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada a uma lesão tecidual real ou potencial”. Essa definição reconhece que a dor envolve não apenas sinais físicos, mas também aspectos emocionais, cognitivos e sociais.

Neurobiologia da dor

Do ponto de vista neurobiológico, a dor envolve circuitos complexos e interdependentes. As vias ascendentes conduzem sinais desde os nociceptores até centros superiores, como o tálamo e o córtex somatossensorial, que ditam a intensidade do estímulo. Em contrapartida, as conexões com o sistema límbico e regiões do tronco encefálico são responsáveis pelos componentes emocionais e comportamentais da dor.

As vias descendentes modulam a transmissão nociceptiva. A regulação da inibição ou amplificação do sinal em relação aos neurônios da medula espinhal é controlada por regiões como a substância cinzenta periaquedutal, o núcleo magno da rafe e o locus coeruleus. Esse sistema de modulação é sensível a fatores emocionais e farmacológicos.

O sistema endocanabinoide (SEC) exerce um papel relevante na modulação da dor, atuando em múltiplos níveis do Sistema Nervoso Central e Periférico. Composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), endocanabinoides endógenos (como anandamida e 2-araquidonoilglicerol) e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, o SEC regula a excitabilidade neuronal e a resposta inflamatória. A ativação dos receptores CB1, predominantemente localizados no sistema nervoso central, promove a inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios, suprimindo a transmissão da dor. Os receptores CB2, expressos majoritariamente em células imunes, modulam a inflamação e contribuem para o controle da dor em contextos inflamatórios e crônicos. Dessa maneira, o SEC atua como um sistema homeostático fundamental na modulação da dor.

Sensibilização e cronificação

A sensibilização é um processo adaptativo que pode se tornar patológico. A sensibilização periférica ocorre nos próprios nociceptores intermediada por mediadores inflamatórios e alterações na expressão de canais iônicos, a partir da redução do limiar de ativação e aumento da resposta a estímulos. Já a sensibilização central envolve excitabilidade excessiva dos neurônios espinais e cerebrais, com facilitação sináptica, perda de inibição e plasticidade neural anormal. A manutenção desses mecanismos está diretamente relacionada à cronificação da dor e à resposta insatisfatória a terapias convencionais.

Classificação da dor por mecanismos

Dor nociceptiva

A dor nociceptiva é causada pela ativação de nociceptores diante de um estímulo nocivo real ou iminente, e representa a função fisiológica do sistema nociceptivo, atuando como um mecanismo de proteção contra ameaças à integridade tecidual. O sinal doloroso obedece a ordem de transdução, transmissão, modulação e percepção, envolvendo vias periféricas e centrais. Esse tipo de mecanismo é envolvido em processos inflamatórios, lesões agudas e pós-operatório. Exemplos clínicos: Artrite Reumatoide, Osteoartrite.

Dor neuropática

A Dor Neuropática surge a partir de uma lesão ou disfunção em nível periférico ou central no Sistema Nervoso Somatossensorial. Se manifesta por sintomas como queimação, alodinia e parestesias. Essa forma de dor envolve mecanismos como sensibilização, perda de controle inibitório e reorganização sináptica. Exemplos clínicos: Neuropatia diabética, Dor Pós-Herpética, Neuralgia do Trigêmeo, Síndrome do Membro Fantasma.

Dor nociplástica

Refere-se à dor associada à disfunção na modulação da nocicepção, sem evidência clara de lesão tecidual ou neural. A fisiopatologia envolve sensibilização central, com amplificação da resposta dolorosa e redução do limiar para estímulos normalmente não dolorosos. O diagnóstico é clínico e surge a partir da exclusão de outras causas. O tratamento é multidisciplinar, combinando intervenção farmacológica, atividade física e suporte psicológico. Exemplos clínicos: Fibromialgia, Cefaleias Tensionais e algumas formas de dor lombar crônica.

Artrite reumatóide

Fisiopatologia e mecanismos de dor na artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica e sistêmica que se caracteriza principalmente pela inflamação contínua das articulações, sobretudo as sinoviais. Embora o comprometimento articular seja a manifestação mais evidente, o impacto da AR no organismo é global, podendo envolver órgãos como pulmões, coração, olhos e pele. É considerada uma das doenças reumáticas mais prevalentes, representando um desafio para os pacientes e profissionais de saúde. A evolução da doença costuma ser marcada por fases de atividade inflamatória e períodos de remissão. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, pode evoluir para destruição articular irreversível, deformidades estruturais e importante limitação funcional.

A fisiopatologia da AR envolve uma interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Indivíduos portadores de determinados alelos do sistema HLA apresentam maior suscetibilidade, como o HLA-DR4. Fatores ambientais, como o tabagismo e infecções, podem atuar como gatilhos, promovendo alterações em proteínas próprias, como a citrulinização de peptídeos. Essa modificação induz o sistema imunológico a reconhecê-las como antígenos, desencadeando uma resposta autoimune mediada por linfócitos T e B. Os plasmócitos produzem autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-CCP (antipeptídeos citrulinados cíclicos), marcadores importantes para diagnóstico e prognóstico.

A dor articular na AR acontece pela sinovite crônica, com proliferação da membrana sinovial e formação do pannus, tecido inflamado que infiltra cartilagem e osso, gerando hiperalgesia e hipertrofia da membrana sinovial. Essa resposta inflamatória é causada pela liberação de citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, que amplificam a resposta imune, promovem destruição tecidual e ativam osteoclastos, resultando em destruição óssea. A dor tem componentes inflamatórios, por conta do estímulo direto às terminações nervosas por mediadores químicos, e mecânicos, pela perda de integridade estrutural da articulação.

Clinicamente, a AR se apresenta como uma poliartrite simétrica, acometendo preferencialmente as pequenas articulações das mãos, punhos e pés. A rigidez matinal prolongada é um achado típico. Dor, edema e limitação de movimento são comuns, assim como manifestações sistêmicas como fadiga, febre baixa e perda de peso. Com a progressão da patologia podem surgir nódulos reumatoides e complicações extra-articulares.

Fisiopatologia e mecanismos de dor na artrite reumatoide

A artrite reumatoide acarreta limitações importantes à qualidade de vida, especialmente nos casos em que a dor persiste apesar do tratamento convencional. Nesse cenário, os canabinoides têm sido utilizados por atuar em múltiplos pontos da cascata inflamatória. Evidências apontam que compostos como o canabidiol (CBD) e o tetrahidrocanabinol (THC) podem reduzir a dor articular, melhorar o sono e modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, oferecendo um suporte adicional no manejo farmacológico.

Nesse contexto, um ensaio clínico randomizado pioneiro conduzido por Blake et al. (2006) avaliou uma formulação farmacêutica com proporção equilibrada 1:1 de CBD:THC no tratamento da artrite reumatoide. O estudo demonstrou que os pacientes apresentaram alívio significativo da dor em movimento e em repouso, melhora da qualidade do sono, redução da atividade da doença e melhora geral na avaliação da dor. Além disso, foi demonstrado supressão significativa da atividade da doença medida pelo escore DAS28, um índice composto que avalia múltiplos parâmetros de atividade da AR, incluindo contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação e avaliação global do paciente. O ensaio clínico demonstrou um perfil de segurança favorável, com a maioria dos efeitos adversos sendo leves a moderados, sem registros de eventos graves ou abandonos relacionados.

Uma revisão sistemática randomizada realizada por Gonen e Amita (2023) reuniu as principais evidências sobre o uso de canabinoides em doenças reumáticas. As conclusões apontam para propriedades anti-inflamatórias e analgésicas consistentes, com potencial para reduzir a atividade inflamatória e a sintomatologia dolorosa, além de apresentarem um perfil de segurança favorável.

Complementando a evidência de formulações sistêmicas, um ensaio clínico randomizado conduzido por Heineman et al. (2022) investigou o uso de CBD tópico duas vezes ao dia na dose padronizada de 6,2mg/ml em pacientes com artrite da articulação basal do polegar. A aplicação tópica do CBD resultou em melhora significativa da dor e da função articular, sem o aparecimento de eventos adversos, reforçando o potencial terapêutico das formulações tópicas no alívio localizado da dor reumatológica com excelente perfil de segurança.

Um estudo experimental pré-clínico publicado na Nature Cell Death & Disease investigou diretamente os efeitos do CBD em células sinoviais de pacientes com artrite reumatoide. A substância modulou marcadores inflamatórios importantes, como IL-6, IL-8 e MMP-3, além de impactar o metabolismo intracelular de cálcio e a viabilidade das células inflamatórias. Esses achados indicam que o CBD pode agir diretamente na sinovite, interferindo em vias inflamatórias da doença, dessa forma, seu potencial não se restringe como sintomático, mas também como modulador da atividade inflamatória.

03

Dor neuropática

Neuropatia diabética

Fisiopatologia e mecanismos de dor em pacientes com DM

A neuropatia diabética (ND) se define como dano ou disfunção dos nervos periféricos, o que compromete a condução de estímulos sensoriais, motores ou autonômicos. É a complicação crônica mais prevalente do diabetes mellitus, afetando aproximadamente metade dos pacientes com maior tempo de doença. A incidência de ND aumenta com a duração do diabetes, controle glicêmico inadequado, idade avançada, presença de comorbidades como hipertensão e dislipidemia, além de hábitos de vida como tabagismo.

Do ponto de vista fisiopatológico, a ND resulta de processos metabólicos e vasculares desencadeados pelo estado de hiperglicemia crônica. O acúmulo de glicemia no sangue ativa vias metabólicas anormais, como a dos polióis, levando ao acúmulo de sorbitol e frutose nos neurônios, o que compromete a condução nervosa. Associado a isso, a formação de AGEs e sua interação com receptores RAGE desencadeiam inflamação, estresse oxidativo e lesão ao tecido nervoso.

Alterações na proteína quinase C e a disfunção mitocondrial reduzem o fluxo sanguíneo e a energia celular, causando isquemia. Esses processos combinados geram degeneração axonal, desmielinização e perda funcional sensorial e autonômica.

Sua forma mais frequente é a polineuropatia sensitivo-motora simétrica, que apresenta um padrão clássico de distribuição conhecido como “bota e luva”. Isso significa que os sintomas surgem inicialmente nas extremidades dos pés e avançam de forma proximal pelas pernas. Em fases mais avançadas, podem alcançar as mãos e antebraços, respeitando esse trajeto centrífugo e distal. Isso acontece devido ao fato das fibras nervosas mais longas serem as mais vulneráveis à lesão metabólica.

A dor na neuropatia diabética resulta de alterações estruturais e funcionais nas fibras nervosas periféricas, especialmente nas fibras sensitivas finas (A δ e C), que passam a transmitir estímulos de forma desordenada. A lesão leva à sensibilização periférica, com aumento da excitabilidade dos nociceptores e liberação anômala de impulsos dolorosos, mesmo na ausência de estímulos nocivos.

Além disso, há perda de fibras inibitórias e reorganização sináptica na medula espinal, favorecendo a sensibilização central. A partir desse processo, o paciente frequentemente apresenta sintomas como alodínia, hiperalgesia, parestesias, disestesias e dor contínua, muitas vezes com piora noturna. Devido a esses mecanismos, a dor neuropática frequentemente se mostra refratária e de difícil controle, o que faz com que muitos pacientes permaneçam sintomáticos mesmo com o manejo medicamentoso tradicional da condição (antidepressivos e anticonvulsivantes). Diante disso, os canabinoides vêm sendo estudados como uma terapia adjuvante ao tratamento convencional da neuropatia diabética, oferecendo um potencial adicional no controle da dor e na modulação de processos inflamatórios e neurodegenerativos.

Bases científicas para o uso de canabinoides na ND

O uso de canabinoides no manejo da neuropatia diabética tem recebido crescente atenção, especialmente em razão de seus efeitos analgésicos e moduladores do SEC. O canabidiol (CBD) tem sido amplamente estudado por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras. O composto atua em múltiplas vias envolvidas na dor neuropática, como a modulação da resposta inflamatória, redução do estresse oxidativo e proteção contra a degeneração das fibras nervosas.

Um estudo randomizado realizado por Kimless et al. (2021), avaliou a eficácia de comprimidos sublinguais contendo 20mg de CBD, administrados três vezes ao dia por 28 dias. Em comparação ao grupo placebo, houve uma redução significativa nos escores de dor média e nos picos de dor, além de melhora significativa na qualidade do sono e na ansiedade. O perfil de segurança também foi favorável, sem relatos de eventos adversos graves relacionados ao medicamento. Associado a isso, a absorção sublingual favoreceu concentrações plasmáticas estáveis e início de ação mais rápido, além de evitar o metabolismo hepático de primeira passagem. Esses fatores podem explicar a eficácia precoce observada, uma vez que um terço dos pacientes apresentou resposta positiva ao tratamento em uma semana de uso. Como ponto adicional, cerca de dois terços dos participantes manifestaram resposta após a primeira semana, sugerindo variação na fenotipagem ou na farmacocinética individual. Em resumo, a confirmação em um estudo controlado robusto, juntamente com o perfil de tolerabilidade favorável, justifica a continuação do desenvolvimento clínico dessa terapia.

Uma revisão sistemática recente publicada em 2024 no Journal of Hand Surgery analisou 14 ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 600 pacientes com neuropatia periférica dolorosa. Desses, 13 estudos relataram redução estatisticamente significativa nos escores de dor quando comparados a placebo. Além da analgesia, os estudos relataram melhora na qualidade do sono, alívio de sintomas relacionados a disestesia, redução da ansiedade e ganho na qualidade de vida relacionada à saúde. Os eventos adversos foram geralmente leves e bem tolerados, como sonolência, tontura e irritação local. Esses dados configuram uma base confiável para considerar os canabinoides como opção adjuvante no manejo da neuropatia periférica dolorosa.

Considerações clínicas

A existência de dores neuropáticas que não respondem aos tratamentos convencionais têm impulsionado a busca por abordagens terapêuticas adjuvantes alternativas. O uso de canabinoides proporciona uma nova perspectiva para pacientes que convivem com dor crônica resistente, uma vez que oferecem alívio sintomático e melhora na qualidade de vida. Além da ação analgésica sobre a dor neuropática resistente, o CBD exerce efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores, modulando vias centrais e periféricas envolvidas na nocicepção.

Também participa da regulação de citocinas, redução do estresse oxidativo e proteção contra a apoptose neuronal. Já o tetrahydrocannabinol (THC) apresenta ação analgésica importante, sobretudo por sua atuação sobre o receptor CB1, mas seu uso exige cautela devido aos efeitos psicoativos e possíveis reações cognitivas em doses mais elevadas. A ativação do receptor CB2, comum a ambos os compostos, está associada à redução da inflamação, melhora da função imune, proteção pancreática e regulação do metabolismo glicídico e lipídico. Esses efeitos fazem dos canabinoides uma alternativa terapêutica promissora.

Neuropatia diabética

Fisiopatologia e mecanismos de dor

A neuralgia pós-herpética (NPH) é uma complicação da infecção gerada pelo vírus Varicela-Zóster. Essa forma de dor crônica surge após uma reativação viral, que pode ocorrer meses ou anos após infecção primária por varicela. O vírus não é eliminado do organismo, apenas permanece latente nos gânglios nervosos e pode ser reativado em situações de enfraquecimento do sistema nervoso.

A NPH segue um padrão de distribuição do nervo acometido pelo vírus, com manifestação como uma faixa unilateral correspondente ao dermatômo acometido. O vírus se desloca dos nervos até as terminações nervosas da pele. Ao atingir a epiderme e a derme, inicia sua replicação nas células cutâneas, desencadeando uma resposta inflamatória local e ocasionando a formação de vesículas preenchidas por líquido. Os nervos torácicos são os mais frequentemente envolvidos, seguidos pelos nervos da região trigeminal. Como esse processo segue o trajeto de um nervo específico, as erupções cutâneas tendem a surgir em padrão linear. A extensão e a gravidade das lesões visíveis dependem da intensidade da replicação viral e da resposta inflamatória gerada na pele.

Sua fisiopatologia envolve lesão direta das fibras nervosas sensoriais e dos gânglios da raiz dorsal, resultando em desmielinização, degeneração axonal e reorganização dos circuitos neuronais no SNC e SNP. Essas alterações comprometem a condução normal dos impulsos nervosos e promovem a ativação excessiva dos neurônios, que passam a disparar de forma aberrante. Como consequência, desenvolve-se a sensibilização periférica, com aumento da atividade espontânea de neurônios lesados, e sensibilização central, com amplificação da resposta dolorosa causada pela perda de neurônios inibitórios.

O diagnóstico de NPH é confirmado quando a dor persiste por mais de 90 dias após o início das lesões cutâneas. Esse tipo de neuralgia acomete com maior prevalência pacientes idosos, devido à menor capacidade de regeneração neural e resposta imune. O quadro clínico envolve dor contínua, queimação, alodinia e hiperalgesia. Além do impacto físico, essa dor interfere na qualidade de vida, sendo associada a distúrbios do sono e sintomas depressivos. Considerada uma das dores neuropáticas mais difíceis de tratar, a NPH frequentemente apresenta resposta limitada ao tratamento farmacológico convencional.

Bases científicas para o uso de canabinoides na dor pós-herpética

O uso de canabinoides no manejo da neuralgia pós-herpética (NPH) tem sido investigado como alternativa adjuvante, especialmente em casos refratários ao tratamento convencional. Os compostos mais estudados são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), isoladamente ou em combinação. Ambos atuam em receptores do sistema endocanabinoide, como CB1 e CB2, envolvidos na modulação da dor, inflamação e excitabilidade neuronal. Estudos clínicos randomizados demonstraram que formulações com THC/CBD podem promover redução significativa da dor neuropática, inclusive na NPH.

Uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Mucke et al. (2018) analisou a eficácia dos canabinoides na dor crônica neuropática e observou que os pacientes tratados com esses compostos tinham maior probabilidade de alcançar redução relevante da dor em comparação ao placebo, especialmente em dores tipo queimação e sensações lancinantes tipo choque elétrico. Além disso, contribuem para a melhora do sono, sobretudo quando se utilizam formulações com maior proporção de THC. Entre os efeitos adversos mais comuns estão sonolência, tontura, boca seca e náuseas, podendo ocorrer também alterações cognitivas leves, especialmente em pacientes com maior vulnerabilidade clínica ou comorbidades psiquiátricas. Cabe ressaltar a importância de avaliar possíveis interações medicamentosas, principalmente com anticonvulsivantes e antidepressivos. No contexto específico da NPH, formulações tópicas de CBD vêm sendo investigadas como promissoras, dada a distribuição segmentar da dor.

Considerações clínicas

O uso de canabinoides na neuralgia pós-herpética representa uma alternativa terapêutica adjuvante possível. Dessa maneira, alguns pacientes podem apresentar alívio significativo da dor e sintomas associados. A segurança do tratamento depende de fatores como titulação, monitoramento de efeitos adversos e atenção às interações medicamentosas.

Neuralgia do trigêmeo

Fisiopatologia e mecanismos de dor

A Neuralgia do Trigêmeo (NT) é uma condição neuropática crônica, caracterizada por dor paroxística, lancinante e de alta intensidade, que acomete um ou mais ramos do nervo trigêmeo. A dor é tipicamente unilateral e de curta duração, durando de segundos a dois minutos por episódio. Essa condição tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, prejudicando atividades cotidianas e favorecendo ansiedade, depressão e aumentando risco de suicídio. O tratamento da NT é um desafio, e na maioria dos casos a resposta a tratamentos convencionais é limitada.

A fisiopatologia da NT está relacionada à compressão da raiz do nervo trigêmeo na região de entrada no tronco encefálico, geralmente causado pela presença de uma alça vascular aberrante. Essa compressão crônica induz um processo de desmielinização, o que resulta em uma transmissão anormal entre as fibras nervosas, com impulsos elétricos sendo desviados entre fibras adjacentes.

Além disso, as fibras $A\beta$ (táteis) e as fibras $A\delta$ e C (nociceptivas) se tornam anormalmente interconectadas, o que faz com que estímulos leves, como pentear os cabelos e o ato de escovar os dentes, desencadeiem crises dolorosas intensas.

O diagnóstico da NT é predominantemente clínico, baseado em critérios de característica da dor (paroxística, tipo choque elétrico, severa), a sua distribuição anatômica (seguindo um ou mais ramos do nervo trigêmeo) e a presença de zonas-gatilho. A dor é tipicamente unilateral e de curta duração, durando de segundos a dois minutos por episódio.

Bases científicas para o uso de canabinoides na neuralgia do trigêmeo

Nos últimos anos, os canabinoides passaram a ser considerados no tratamento da neuralgia do trigêmeo. Essa abordagem se baseia no envolvimento direto desses compostos em vias neurobiológicas associadas à dor neuropática.

Uma revisão sistemática publicada por Lustosa et al. (2025) sobre o uso de canabinoides na dor orofacial crônica reforçou o potencial analgésico e anti-inflamatório desses compostos, especialmente em casos refratários. Além disso, foi observada melhora na funcionalidade muscular e redução da tensão na musculatura mastigatória. Os autores destacaram ainda o potencial de propriedades antioxidantes, ansiolíticas e relaxantes musculares atribuídas aos canabinoides, fundamentando o uso multimodal desses compostos no manejo da dor crônica na região facial.

Entre os fitocannabinoides com perfil terapêutico, o canabigerol (CBG) tem ganhado destaque como adjuvante no tratamento da NT. Diferente do THC e do CBD, o CBG apresenta ação sobre alvos adicionais, como os receptores α_2 -adrenérgicos e 5-HT_{1A}, vias intimamente que estão associadas ao controle endógeno da dor. Estudos de Nachnani, Raup-Konsavage e Vrana (2021) apontam que o CBG pode potencializar mecanismos inibitórios descendentes, atuando no tronco encefálico e na medula espinhal, o que pode ser particularmente relevante no contexto da NT. Além disso, o CBG também interage com canais TRP, como o TRPV1, promovendo dessensibilização neuronal e redução da excitabilidade. Outro aspecto relevante é seu potencial anti-inflamatório e neuroprotetor, que pode atenuar a resposta inflamatória local e proteger contra a degeneração axonal induzida por compressão crônica. Embora ainda faltem estudos clínicos específicos com CBG em NT, dados preliminares são encorajadores.

Em adição a isso, uma pesquisa publicada por Russo et al. (2022) reportou que 73,9% dos pacientes com dor crônica que utilizaram formulações com concentração significativa de CBG consideraram a substância mais eficaz do que os tratamentos convencionais, com melhora significativa em dor, ansiedade e depressão, além de baixo índice de efeitos adversos. A combinação de CBD e CBG pode promover um efeito sinérgico, potencializando a analgesia por vias complementares.

Considerações clínicas

O uso de canabinoides na neuralgia do trigêmeo representa uma estratégia adjuvante favorável, especialmente para pacientes que não obtiveram sucesso com as terapias de primeira linha (carbamazepina, oxcarbazepina) ou que não são candidatos a procedimentos cirúrgicos. As evidências sugerem que os canabinoides não apenas proporcionam alívio sintomático da dor, mas também podem modular os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, como a hiperexcitabilidade neuronal e a sensibilização central.

Fibromialgia

Fisiopatologia e mecanismos de dor

A Fibromialgia é uma síndrome de dor crônica generalizada ocasionada por uma alteração no processamento da dor pelo organismo. O quadro clínico se define por dor musculoesquelética difusa, fadiga, distúrbios do sono e sintomas psíquicos associados, como ansiedade e depressão. Essa condição clínica é mais prevalente em mulheres de meia-idade, e comumente apresentam interação entre fatores genéticos, ambientais e psicossociais pregressos. Fatores de risco e gatilhos incluem estresse físico ou emocional significativo, lesões e predisposição genética. A conduta terapêutica requer uma abordagem integrada, combinando intervenções medicamentosas para alívio da dor com reabilitação física, prática regular de atividades corporais e suporte psicológico.

A fibromialgia se caracteriza por uma disfunção do SNC no processamento da dor, configurando uma síndrome de sensibilização central. Ao contrário de condições inflamatórias ou degenerativas, a dor está relacionada a uma amplificação persistente dos sinais nociceptivos dentro do SNC, apesar da ausência de estímulos nocivos periféricos. Do ponto de vista fisiopatológico, diversos mecanismos contribuem para esse estado de hiperexcitabilidade. Há um aumento da excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, com ativação de vias facilitadoras da dor e menor limiar de ativação.

Do ponto de vista neuroquímico, há um desequilíbrio importante entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, favorecendo a sensibilização central e resultando em fenômenos como alodinia e hiperalgesia. Pacientes com fibromialgia apresentam níveis elevados de substância P, glutamato e aspártato no líquido cefalorraquidiano e concentrações reduzidas de neurotransmissores inibitórios, como serotonina, dopamina e norepinefrina. Além disso, estudos de neuroimagem funcional mostram alterações na conectividade e ativação de regiões cerebrais envolvidas no processamento da dor, como o córtex somatossensorial, tálamo, ínsula e córtex cingulado anterior.

Essas áreas apresentam ativação exagerada mesmo em resposta a estímulos táteis leves. Há também evidências de envolvimento neuroendócrino (como disfunção do eixo HPA), alterações autonômicas e de padrões de sono.

Bases científicas para o uso de canabinoides

O uso de canabinoides no tratamento da fibromialgia tem se destacado como alternativa terapêutica complementar, especialmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais.

Um ensaio clínico randomizado realizado por Chaves et al. (2020) avaliou o benefício de um óleo de cannabis rico em THC em 17 mulheres com fibromialgia ao longo de oito semanas. O grupo que recebeu cannabis apresentou uma redução significativa no escore do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) em comparação com o grupo placebo e em comparação com o escore basal do próprio grupo cannabis. Analisando itens isolados do FIQ, o grupo cannabis apresentou melhorias significativas nos escores de "sentir-se bem", "dor", "capacidade de trabalhar" e "fadiga".

Adicionalmente, uma revisão sistemática realizada por Strand et al. (2023) analisou a evidência disponível sobre o uso de cannabis no tratamento da fibromialgia. Três dos quatro ensaios clínicos randomizados demonstraram benefícios significativos do uso de canabinoides no controle da dor, enquanto apenas um não mostrou diferença em relação ao placebo. Embora a qualidade da evidência tenha sido considerada baixa, os estudos observacionais analisados relataram melhora da qualidade de vida e alívio da dor em pacientes com fibromialgia.

Considerações clínicas

Diante do exposto, a evidência científica atual posiciona os canabinoides como uma terapia adjuvante de segunda linha para pacientes com fibromialgia que não obtiveram alívio satisfatório com as terapias padrão. A proposta terapêutica configura redução da dor e melhora de sintomas associados como insônia, ansiedade e fadiga, com o objetivo fundamental de promover melhora na qualidade de vida funcional.

Dor oncológica

Fisiopatologia e mecanismos de dor

A dor crônica oncológica representa um dos maiores desafios no manejo de pacientes com câncer avançado, impactando profundamente na qualidade de vida. A dor oncológica é multimodal, podendo ser nociceptiva ou neuropática, com frequência apresentando-se de forma mista e levando à sensibilização central. De acordo com a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), a dor oncológica crônica afeta aproximadamente 70% dos pacientes com câncer em estágio avançado.

A dor no câncer decorre de mecanismos múltiplos e dinâmicos. A dor nociceptiva somática é geralmente bem localizada, associada à invasão de estruturas musculoesqueléticas e tecidos moles. Já a dor nociceptiva visceral é difusa, de difícil localização, e pode se manifestar como cólicas, pressão ou distensão. A dor neuropática decorre de infiltração tumoral em raízes nervosas, medula espinhal ou nervos periféricos, e também por efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia. A sensibilização central ocorre quando a medula espinhal e o cérebro se tornam hiper-responsivos aos estímulos nociceptivos. Isso se dá pela perda de neurônios inibitórios, pela liberação de substâncias pró-inflamatórias (ex: IL-1 β , TNF- α), e pela ativação de receptores NMDA, que como resultado gera amplificação do sinal doloroso.

O paciente com dor oncológica crônica frequentemente apresenta sintomas como fadiga, insônia, anorexia, depressão, ansiedade e delírios. A dor, nesses casos, é frequentemente flutuante, intensa e de difícil controle com analgésicos convencionais. Além disso, o impacto funcional é significativo. A dor interfere diretamente na mobilidade, sono, alimentação, e nas relações sociais e familiares, comprometendo a qualidade de vida. Nesse contexto, os canabinoides se mostram uma opção terapêutica com potencial crescente, uma vez que visam modular e reduzir a hiperexcitabilidade neuronal e a neuroinflamação.

Bases científicas para o uso de canabinoides

A ativação dos receptores canabinoides pode inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios e reduzir a atividade de citocinas inflamatórias, promovendo alívio da dor, melhora do sono e redução da ansiedade.

O sistema de saúde canadense, amplamente reconhecido por sua base em evidências científicas, têm adotado uma postura favorável em relação ao uso de canabinoides na terapia adjuvante em dor refratária oncológica. A BC Cancer (British Columbia Cancer Agency), uma das instituições de referência em oncologia no país, afirma que “há evidência de que a cannabis e os canabinoides são eficazes na mitigação de diversos sintomas relacionados ao câncer, como náuseas, perda de apetite, dor e neuropatia periférica”. Da mesma forma, a Canadian Cancer Society agrega a esse entendimento ao reconhecer que “produtos derivados da cannabis podem ser utilizados para ajudar a controlar alguns sintomas do câncer e efeitos adversos do tratamento”.

Um ensaio clínico randomizado conduzido por Johnson et al. (2010), publicado no Journal of Pain and Symptom Management, avaliou a eficácia de canabinoides em pacientes com dor oncológica de difícil controle, mesmo sob uso crônico de opioides. O estudo comparou formulações contendo THC isolado, uma combinação de THC e CBD, e placebo, ao longo de duas semanas de tratamento. Os resultados mostraram que o extrato com proporção equilibrada de THC:CBD proporcionou alívio mais significativo da dor em comparação ao placebo, com uma proporção maior de pacientes relatando melhora clinicamente relevante. Já o extrato com THC isolado não demonstrou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle. Mais recentemente, dados de um estudo randomizado publicado no Journal of Clinical Oncology apontaram que um óleo com proporção 1:1 de THC e CBD promoveu redução estatisticamente significativa da dor relacionada ao câncer, embora tenha sido associado a um aumento na ocorrência de efeitos psicoativos. Esses achados reforçam a necessidade de equilíbrio entre benefício analgésico e tolerabilidade clínica no uso de canabinoides no contexto oncológico.

Uma análise da literatura científica conduzida por Blake et al. (2017), reforça a eficácia dos canabinoides no manejo da dor oncológica. A revisão abrangeu cinco estudos clínicos controlados, dos quais quatro demonstraram associação significativa entre o uso de cannabis medicinal e a redução da dor relacionada ao câncer, evidenciando uma taxa de sucesso clínica elevada.

Um aspecto relevante desse trabalho foi a demonstração de eficácia com doses relativamente baixas: os estudos analisados indicaram alívio significativo da dor com formulações que variavam entre aproximadamente 2 a 10 mg de THC combinados com 2,5 a 10 mg de CBD. Esses achados sugerem que os efeitos analgésicos podem ser alcançados sem provocar efeitos psicotrópicos relevantes.

Considerações clínicas

As considerações clínicas para o uso de canabinoides em dor oncológica e paliativa devem levar em conta seu papel como terapia adjuvante, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais. A literatura aponta que formulações combinadas de THC e CBD, em proporções equilibradas e em doses baixas a moderadas, podem oferecer alívio significativo da dor, melhora do sono e redução de sintomas como ansiedade e perda de apetite, com perfil de segurança aceitável quando bem titulado. No entanto, a variabilidade de resposta individual, a possibilidade de efeitos adversos psicotrópicos e a interação com outras medicações exigem monitoramento clínico criterioso. A escolha da formulação, via de administração e dose inicial deve ser individualizada, com ajuste gradual conforme a resposta terapêutica e a tolerância do paciente. O uso de canabinoides nesse contexto deve estar alinhado às diretrizes clínicas com foco na melhora do conforto, da funcionalidade e da qualidade de vida do paciente.

Cefaleias primárias

Fisiopatologia e mecanismos de dor

As cefaleias primárias, como a enxaqueca e a cefaleia tensional, representam uma das queixas neurológicas mais pertinentes em todo mundo, impactando negativamente a qualidade de vida e a produtividade dos pacientes. A enxaqueca é uma condição neurológica crônica, caracterizada por crises recorrentes de cefaleia intensa, latejante e frequentemente unilateral, associada a náuseas, fotofobia e fonofobia. Já a cefaleia tensional é um dos tipos mais comuns de dor de cabeça, caracterizada por dor em pressão ou aperto, geralmente bilateral, de intensidade leve a moderada. Costuma estar associada à tensão muscular em região cervical e ao estresse emocional. Diferente da enxaqueca, não costuma causar náuseas, vômitos ou sensibilidade intensa à luz e ao som. A duração varia de minutos a dias, e pode ser episódica ou crônica.

No ponto de vista fisiopatológico, a enxaqueca é resultado de uma disfunção do controle neurossensorial da dor, com hiperexcitabilidade cortical, ativação do sistema trigeminovascular e falha das vias inibitórias descendentes. Na enxaqueca com aura a fisiopatologia envolve depressão alastrante cortical, que se define como uma onda de despolarização neuronal que se espalha pelo córtex cerebral e antecede os sintomas sensitivos e visuais. Esta ativação leva à liberação de neuropeptídeos inflamatórios como CGRP e substância P, que provocam vasodilatação das meninges e sensibilização central, perpetuando a dor. Por sua vez, a cefaleia tensional é caracterizada por dor bilateral em pressão, de leve a moderada intensidade, sem sintomas autonômicos. Sua fisiopatologia envolve a ativação sustentada de nociceptores periféricos cranianos e disfunção das vias descendentes de modulação da dor.

Diversos gatilhos podem precipitar crises em pacientes suscetíveis, como flutuações hormonais, privação de sono, jejum prolongado, estresse, exposição a estímulos sensoriais (luz forte, odores, ruídos) e consumo de certos alimentos como embutidos, chocolate e álcool. O uso excessivo de analgésicos também pode levar à cefaleia por uso excessivo de medicação.

Bases científicas para o uso de canabinoides

Apesar dos avanços no desenvolvimento de terapias direcionadas, muitos pacientes continuam sem controle satisfatório das crises. Nesse cenário, o interesse pelos canabinoides surge como uma alternativa terapêutica viável e respaldada por evidências, especialmente nos casos refratários às abordagens convencionais.

Uma revisão sistemática randomizada conduzida por Okusanya et al. (2022) analisou uma dúzia de estudos envolvendo quase dois mil participantes, apresentando evidências da eficácia de formulações farmacêuticas de cannabis na enxaqueca. A pesquisa destacou que diversas formas de dosagem foram testadas, revelando que as formulações orais administradas diariamente em volumes controlados apresentaram redução significativa tanto na frequência das crises quanto na intensidade da dor.

Além disso, após alguns meses de uso, pacientes relataram menos náuseas e vômitos durante as crises, e houve relato de interrupção completa de algumas crises. Ressalta-se que os efeitos adversos foram predominantemente leves e observados em menos da metade dos usuários de formulações orais. Associado a isso, o estudo também analisou o uso de CBD na versão tópica, o que revelou vantagens de atuação local, evidenciando redução nos sintomas dolorosos em regiões específicas durante crises, com o benefício de baixos perfis adversos, apresentando apenas leves irritações cutâneas em alguns casos.

O estudo pré-clínico de Greco et al. (2023) demonstrou que o CBD administrado em doses bem controladas atinge regiões importantes no circuito da enxaqueca, como meninges e gânglios trigeminais. Nos modelos experimentais, o tratamento reduziu a hiperalgesia associada à indução de enxaqueca, bem como diminuiu marcadores inflamatórios e neurotransmissores relacionados à dor, como CGRP e IL-6.

Do ponto de vista fisiopatológico, a Teoria da Deficiência Endocanabinoide Clínica, proposta por Russo (2016), sugere que a redução na produção de endocanabinoides, como a anandamida, pode contribuir diretamente para o desenvolvimento e manutenção da enxaqueca, por meio de mecanismos de aumento da nocicepção e da neuroinflamação. Essa hipótese é sustentada por evidências bioquímicas e clínicas, e aponta para os receptores CB1 e CB2 como alvos terapêuticos importantes. Nesse sentido, a administração de fitocanabinoides, como THC e CBD, é compreendida como uma forma de "reposição" funcional, com potencial para restaurar a homeostase do sistema endocanabinoide e modular os circuitos centrais envolvidos na dor.

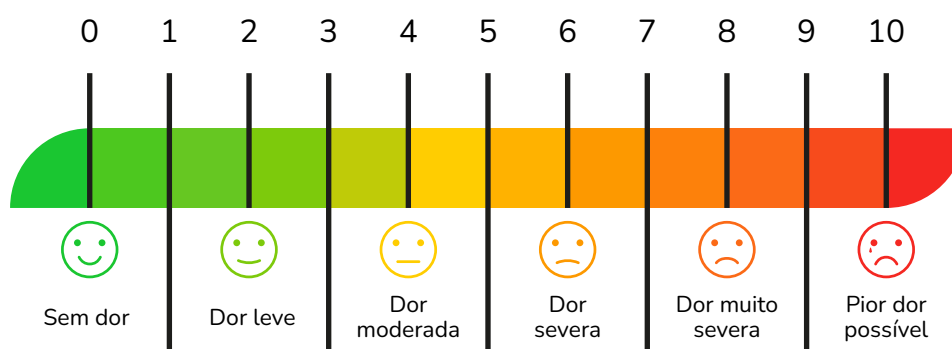
Considerações clínicas

O uso de canabinoides na enxaqueca demonstra redução de crises, alívio de sintomas associados e tolerabilidade razoável, com efeitos adversos leves. Já os estudos pré-clínicos oferecem respaldo biológico, mostrando que os canabinoides atingem e atuam nas estruturas envolvidas no circuito da dor. As formulações tópicas e edíveis enriquecem ainda mais o armamento terapêutico, oferecendo versatilidade de uso com segurança.

Considerando os conceitos explorados até o momento, compreende-se que o manejo da dor crônica com canabinoides requer uma abordagem clínica individualizada conforme complexidade do quadro doloroso e a variabilidade na resposta aos canabinoides.

A intensidade da dor, classificada a partir de instrumentos clínicos como a Escala Visual Analógica (EVA) ou Escala Numérica de Dor (END) ou outras métricas validadas, é um dos principais determinantes para a definição da dose inicial e sua titulação. A dor crônica apresenta características multifatoriais e, frequentemente, não responde de forma uniforme a esquemas terapêuticos padronizados.

Este capítulo abordará a conduta terapêutica com canabinoides ajustada à intensidade da dor crônica, oferecendo subsídios baseados em evidências científicas e na prática clínica para uma prescrição segura e personalizada.



Dor nociceptiva

Exemplos de aplicação: Dor pós-operatória, dor musculoesquelética, artrite, DII.

Intensidade	Exemplos comerciais	Canabinoides
Leve	1:1 600 Full Spectrum (1%)	CBD, THC
Moderada	6300mg Full Spectrum (1%)	CBD, THC, CBG
Severa	9300mg Full Spectrum (1%)	CBD, THC

Dor neuropática

Exemplos de aplicação: Neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, esclerose múltipla.

Intensidade	Exemplos comerciais	Canabinoides
Leve	1800mg Full Spectrum	CBD, THC
Moderada	6300mg Full Spectrum	CBD, THC, CBG
Severa	9300mg Full Spectrum	CBD, THC

Dor nociplástica

Exemplos de aplicação: Fibromialgia, síndrome do intestino irritável, cefaléia tensional, enxaqueca.

Intensidade	Exemplos comerciais	Canabinoides
Leve	1800mg Full Spectrum	CBD, THC
Moderada	6300mg Full Spectrum	CBD, THC, CBG, CBN
Severa	9300mg Full Spectrum	CBD, THC

Dor refratária

Exemplos de aplicação: Dor oncológica avançada, Síndrome da dor regional complexa (SDRC), dor fantasma em grau avançado.

Intensidade	Exemplos comerciais	Canabinoides
Leve	1800mg Isolado 1200mg Isolado Caps 1500mg Broad Spectrum 6000mg Broad Spectrum	CBD, THC
Moderada	6300mg Full Spectrum	CBD, THC, CBG, CBN
Severa	9300mg Full Spectrum	CBD, THC



Aspectos éticos e legais

Nos últimos anos, o Brasil avançou significativamente na regulamentação do uso terapêutico da cannabis. Atualmente, o país possui dois marcos regulatórios principais que orientam o acesso, a prescrição e a comercialização de produtos à base de canabinoides: **RDC nº 660/2022** e **RDC nº 327/2019**, ambas publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

RDC nº 660/2022

Data: 30 de março de 2022

Substituiu: RDC 335/2020

Objetivo: Tornar permanente e mais ágil o processo de importação excepcional de produtos derivados de cannabis por pessoa física, com prescrição médica.

Principais pontos: Dispensa de renovação da autorização a cada nova compra (apenas cadastro inicial).

Cadastro realizado diretamente no sistema da ANVISA.

Prescrição pode incluir produtos com CBD, THC, CBN, CBG etc., desde que seja para uso pessoal e justificado clinicamente.

RDC nº 327/2019

Publicada em: 9 de dezembro de 2019

Objetivo: Regular a fabricação, importação e comercialização de produtos de cannabis em farmácias, com retenção de receita. Diferente da RDC 660 (que trata de uso pessoal via importação), esta regula produtos com registro na **ANVISA**, que podem ser comercializados em farmácias com controle especial

Requisitos da RDC 327:

O produto deve passar por:

- Controle de qualidade.
- Estabilidade.
- Dados de segurança e eficácia.
- Boas práticas de fabricação (GMP).
- A dispensação é feita somente com receita médica tipo B ou A (dependendo do teor de THC).
- Não é considerado medicamento, mas sim “produto de cannabis”.
- Autorização sanitária

Além da **ANVISA**, o **MAPA (Ministério da Agricultura)** está desenvolvendo regulamentações para **cânhamo industrial** (com baixo teor de THC), voltadas à produção têxtil, cosmética e alimentícia. No entanto, ainda não há regulação definitiva para o cultivo nacional de cannabis medicinal, o que restringe a produção ao exterior.

Conclusão

O Brasil não permite cultivo individual ou empresarial de cannabis para fins medicinais, mas permite importação e comercialização sob condições estritas.

A regulação atual é composta principalmente pelas RDC 660/2022 (importação) e RDC 327/2019 (venda em farmácias).

A ANVISA atua garantindo acesso com controle sanitário, enquanto o MAPA começa a discutir a cadeia produtiva industrial



Certificações



A **GREENS** valoriza cada etapa do processo, desde o cultivo próprio na Suíça — país reconhecido por sua excelência em saúde, inovação e controle de qualidade — até a formulação final. Nossos produtos seguem rigor técnico e passam por padrões internacionais que garantem segurança, pureza e eficácia.

Contamos com certificações reconhecidas globalmente, que atestam a excelência na produção, o cuidado com o meio ambiente e o compromisso com práticas sustentáveis. Mais do que cumprir normas: entregamos qualidade real, validada por especialistas e instituições de referência.



Certificação GAAC (Good Agricultural and Collection Practices)

A certificação **GAAC (Good Agricultural and Collection Practices)** estabelece diretrizes rigorosas para o cultivo, manejo e coleta de plantas com finalidade medicinal ou fitoterápica. Seu principal objetivo é **assegurar a qualidade, a segurança e a rastreabilidade dos insumos vegetais**, por meio de práticas agrícolas sustentáveis, controle de contaminações, manejo responsável e documentação completa.



FDA (Food and Drug Administration)

O certificado do **FDA** é um reconhecimento de qualidade, segurança e conformidade legal. Ele permite que produtos sejam comercializados nos Estados Unidos e serve como **referência mundial para validação regulatória**, sendo um diferencial estratégico para empresas que atuam nos setores de saúde, alimentos e cosméticos.



Certificação GMP-EU (Good Manufacturing Practices – União Europeia)

A certificação **GMP-EU (Good Manufacturing Practices da União Europeia)** — é referência global em boas práticas de fabricação para medicamentos, essa certificação representa uma das normas **mais exigentes e respeitadas no mundo** no que diz respeito à **qualidade, segurança e consistência na fabricação de medicamentos**. Estar em conformidade com a GMP-EU - significa que o laboratório segue protocolos rigorosos em todas as etapas do processo: da recepção da matéria-prima à produção, embalagem, armazenamento e controle de qualidade final. Cada lote é rastreável, validado e documentado, o que assegura **transparência, padronização e eficácia clínica**.



Bio Suisse Organic

O certificado Bio Suisse Organic é um dos selos de qualidade orgânica mais prestigiados do mundo. Emitido pela organização suíça Bio Suisse, essa certificação atesta a conformidade com padrões superiores de sustentabilidade ambiental, responsabilidade social e integridade econômica.



Swiss Made

Reconhecido globalmente como sinônimo de excelência, o selo **Swiss Made** é regulamentado por legislações específicas do governo suíço e é amplamente utilizado por empresas que desejam **destacar sua produção com alto nível técnico e reputação internacional**.

Prescrever medicamentos produzidos segundo padrões internacionais de qualidade é oferecer ao paciente mais segurança terapêutica, eficácia clínica comprovada e respaldo legal. Trata-se de uma escolha ética, responsável e alinhada com as melhores práticas da medicina contemporânea.



Ficha técnica

Título da obra:

Dor Crônica

Autores:



Dr. Sidarta Zuanon Dias

Diretor Médico Neurologista
CRM 88877/SP

Revisão Técnica:



Rafael B. Barbosa

Diretor Farmacêutico
CRF/SP: 82.727



Giovanna C. O. Ferreira

Graduanda em Medicina
Revisão técnica e textual

Diagramação e design gráfico:



Aline N. Watanabe

Designer/Diagramadora



Vitória F. Duarte

Designer/Diagramadora

Produção e publicação:

GREENS Pharmaceutical Corp

www.greens-corp.com

Direitos autorais:

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.



Referências bibliográficas

1. APKARIAN, A. V.; BUSHNELL, M. C.; TREEDE, R. D.; ZUBIETA, J. K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, v. 9, n. 4, p. 463-484, 2005.
2. BC CANCER. Medical Cannabis - Clinical Resources. Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/medical-cannabis>. Acesso em: 18 jul. 2025.
3. BENDTSEN, L. et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *The Lancet Neurology*, 2020.
4. BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Revisão dos principais fatores de risco para cronificação da enxaqueca. *Headache Medicine*, 2009.
5. BLAKE, A. et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Annals of Palliative Medicine*, v. 6, supl. 2, p. S215-S222, 2017.
6. BLAKE, D. R. et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, v. 45, n. 1, p. 50-52, 2006.
7. CANADIAN CANCER SOCIETY. Cannabis. Disponível em: <https://cancer.ca/en/cancer-information/resources/glossary/m/marijuana>. Acesso em: 18 jul. 2025.
8. CHAVES, C. et al. Cannabis sativa L. as a treatment for fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Medicine*, Oxford, v. 21, n. 11, p. 2368-2375, 2020. ão (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.
9. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO). ESMO Clinical Practice Guidelines on cancer pain management. *Annals of Oncology*, 2021.
10. FAZIO, F. et al. Advances in pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Current Pain and Headache Reports*, 2009.
11. FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003.
12. FITZCHARLES, M. A.; COHEN, S. P.; CLAUW, D. J.; LITTLEJOHN, G.; USUI, C.; HÄUSER, W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*, v. 397, n. 10289, p. 2098-2110, 2021.
13. GACHEL, R. J.; PENG, Y. B.; PETERS, M. L.; FUCHS, P. N.; TURK, D. C. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, v. 133, n. 4, p. 581-624, 2007.
14. GONEN, T.; AMITAL, H. Cannabis and Cannabinoids in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rambam Maimonides Medical Journal*, v. 11, n. 1, p. e0007, 2020.
15. GRECO, R. et al. Characterization of the biochemical and behavioral effects of cannabidiol: implications for migraine. *The Journal of Headache and Pain*, v. 24, p. 48, 2023.
16. HÄUSER, W. et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 6, n. 6, CD014915, 2023.
17. HEINEMAN, J. T. et al. A Randomized Controlled Trial of Topical Cannabidiol for the Treatment of Thumb Basal Joint Arthritis. *The Journal of Hand Surgery*, v. 47, n. 7, p. 611-620, 2022.
18. JENSEN, T. S.; BARON, R.; HAANPÄÄ, M. et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*, v. 152, n. 10, p. 2204-2205, 2011.
19. JOHNSON, J. R. et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 39, n. 2, p. 167-179, 2010.



Referências bibliográficas

20. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. A randomized, double-blind controlled trial of medicinal cannabis vs placebo for cancer-related pain. *Journal of Clinical Oncology*, 2024.
21. KIMLESS, D.; CALOURA, M. K.; KIRAKOSYAN, A.; GOLDNER, S. The effects of cannabidiol-based sublingual tablets on diabetic neuropathic pain. *Journal of Diabetes & Metabolism*, v. 11, n. 11, p. 860, 2020.
22. KOSEK, E.; COHEN, M.; BARON, R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, v. 157, n. 7, p. 1382-1386, 2016.
23. KOWACS, F. et al. Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica. *Headache Medicine*, 2014.
24. LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Journal of Pain*, v. 10, n. 9, p. 895-926, 2009.
25. LOWIN, T.; TINGTING, R.; ZURMAHR, J.; CLASSSEN, T.; SCHNEIDER, M.; PONGRATZ, G. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death & Disease*, v. 11, p. 714, 2020.
26. LUSTOSA, R. G. F. et al. Potencial terapêutico dos canabinoides no manejo da dor orofacial crônica: uma revisão de literatura. *Lumen et Virtus*, 2025.
27. MACHADO, G. G.; PACHECO, W. B.; DA HORA, A. F. L. T.; MELO, J. S.; BARROS, P. de T. S. O uso de canabinoides como terapia para dor neuropática. *Revista Foco*, v. 16, n. 6, p. e2308, 2023.
28. MANUAL MSD - VERSÃO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE. Artrite Reumatoide (AR). 2024.
29. MANUAIS MSD - VERSÃO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE. Enxaqueca. 2024.
30. MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2011.
31. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Biblioteca Virtual em Saúde. Enxaqueca. 2024.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF: CONITEC, 2019.
33. MLOST, J.; BRYK, M.; STAROWICZ, K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020.
34. MOTA, L. M. H. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2011.
35. MÜCKE, M. et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, CD012182, 2018.
36. NACHNANI, R.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 376, n. 2, p. 204-212, 2021.
37. NAPOLITANO, A. et al. The Role of Cannabinoids in Pain Control: The Good, the Bad, and the Ugly. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, v. 14, n. 2, p. 124-130, 2020.
38. OKUSANYA, B. O. et al. Medical Cannabis for the Treatment of Migraine in Adults: A Review of the Evidence. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 871187, 2022.
39. OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, v. 120, n. 11, p. 3779-3787, 2010.
40. PEREIRA, A. M. Participação do sistema endocanabinoide na neuromodulação da neuropatia sensitiva



Referências bibliográficas

- periférica induzida por oxaliplatina em camundongos. 2020. 141 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.
41. PEREIRA, Ana Beatriz Mendes; LIMA, Luiza Pereira de; SILVA, Isabella Maria Pereira da. Ação da Cannabis Sativa nas neuropatias diabéticas. Repositório Ânima Educação, 2023.
 42. PETROCELLIS, L. de et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*, v. 163, n. 7, p. 1479-1494, 2011.
 43. PORTENY, T. A. et al. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*, v. 327, n. 7, p. 648-659, 2022.
 44. RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.
 45. RAMER, R. et al. Cannabidiol and cannabidiolic acid inhibit human breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 139, n. 3, p. 795-806, 2013.
 46. RUSSO, E. B. Clinical Endocannabinoid Deficiency as a Possible Contributor to Migraine, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome. 2016.
 47. RUSSO, E. B. Survey of patients employing cannabigerol-predominant cannabis preparations: perceived medical effects, adverse events, and withdrawal symptoms. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 7, n. 5, p. 706-716, 2022.
 48. SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 2016.
 49. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA (SBCe). Protocolo Nacional para Diagnóstico e Manejo das Cefaleias nas Unidades de Urgência do Brasil. 2018.
 50. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Departamento Científico de Dor e Medicina Paliativa. Consenso sobre Cefaleia - Enxaqueca.
 51. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, supl. 2, p. S467-S476, 2017.
 52. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012 para o Diagnóstico e Avaliação Inicial da Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2013.
 53. SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR (SBED). Recomendações e posicionamentos sobre manejo da dor. 2025.
 54. STRAND, M. et al. Cannabis and Fibromyalgia: A Systematic Review. *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 29, n. 2, p. 89-94, mar./abr. 2023.
 55. THE JOURNAL OF HAND SURGERY. The Use of Cannabinoids in the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *The Journal of Hand Surgery*, nov. 2024.
 56. TREEDE, R. D.; RIEF, W.; BARKE, A. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, v. 160, n. 1, p. 19-27, 2019.
 57. VAN DE DONK, T. et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain, Philadelphia*, v. 160, n. 4, p. 860-869, 2019.
 58. WANG, L. et al. Medical cannabis for the treatment of chronic pain: a systematic review of efficacy and safety. *Pain, Philadelphia*, v. 156, n. 10, p. 1808-1819, 2015.
 59. WOOLF, C. J.; SALTER, M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, v. 288, n. 5472, p. 1765-1769, 2000.
 60. WU, H. et al. Cannabidiol induces autophagy via the ERK1/2 signaling pathway in neural cells. *Cell Death & Disease*, v. 11, n. 8, p. 1-16, 2020.



greens

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.