REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS

Artigo recebido em 29 de novembro de 2025.
Aceito para publicação em 02 de junho de 2026.

https://doi.org/10.54397/rcfaminas.v21i1.1095

# Canabinoides no tratamento da dor neuropática: uma revisão de ensaios clínicos randomizados.

## *Cannabinoids in the treatment of neuropathic pain: A review of randomized clinical trials.*

Amábily Paula Moreira Marota[1], Junia Maria Miranda Ribeiro[1], Lyvia Victoria Silva Eduardo[1], Júlia Rocha Gomes[1], Isadora Cavalheiro Vilela Barros[1], Maria Eduarda Miranda Lima[1] e Eustáquio Luiz Paiva de Oliveira[1]

[1] Departamento de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova-MG, Brasil.

**Resumo**:

A dor neuropática é uma condição crônica complexa decorrente de lesões ou disfunções do sistema nervoso somatossensorial associada a sintomas dolorosos. Seu manejo farmacológico ainda representa um desafio e os canabinoides têm sido propostos como alternativa terapêutica potencial, devido à sua ação moduladora sobre receptores do sistema endocanabinoide. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia dos canabinoides no tratamento da dor neuropática. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura baseada em busca na base de dados PubMed, considerando ensaios clínicos randomizados publicados entre setembro de 2020 e setembro de 2025, redigidos em língua inglesa e com disponibilidade de texto completo em acesso livre. Foram utilizados os termos "*Cannabinoids*", "*Cannabis*", "THC", "CBD" e "*Cannabidiol*", combinados ao descritor "*Neuropathic Pain*" por meio do operador booleano AND. Três estudos preencheram os critérios de inclusão. Dois ensaios clínicos que avaliaram o uso de CBDV, CBD e THC, isolados ou em combinação, não demonstraram redução significativa da intensidade da dor, embora tenham confirmado um perfil de segurança favorável. Outro estudo evidenciou efeitos fisiológicos do THC na modulação autonômica e central da dor, sem impacto direto sobre a intensidade dolorosa. Com base nas evidências analisadas, conclui-se que a eficácia clínica dos canabinoides no tratamento da dor neuropática permanece inconclusiva quanto ao seu potencial terapêutico. Considera-se como limitações, a realização da busca em apenas uma base de dados, a restrição a estudos de acesso livre e o número reduzido de ensaios clínicos incluídos, fatores que podem limitar a generalização dos achados.

**Palavras-chave:** Dor neuropática; Canabidiol; Tetra-hidrocanabinol.

***Abstract***:

*Neuropathic pain is a complex chronic condition resulting from lesions or dysfunctions of the somatosensory nervous system and is associated with persistent painful symptoms. Its pharmacological management remains a significant clinical challenge, and cannabinoids have been proposed as a potential therapeutic alternative due to their modulatory action on receptors of the endocannabinoid system. The present study aimed to evaluate the efficacy of cannabinoids in the treatment of neuropathic pain. This is a narrative literature review based on a search conducted in the PubMed database, considering randomized controlled trials published between September 2020 and September 2025, written in English and with full-text availability in open access. The terms "Cannabinoids", "Cannabis", "THC", "CBD", and "Cannabidiol" were used, combined with the descriptor*

*"Neuropathic Pain" using the boolean operator AND. Three studies met the inclusion criteria. Two clinical trials evaluating the use of CBDV, CBD, and THC, either alone or in combination, did not demonstrate a significant reduction in pain intensity, although a favorable safety profile was observed. Another study reported physiological effects of THC on autonomic and central modulation of pain, without a direct impact on pain intensity. Based on the analyzed evidence, it is concluded that the clinical efficacy of cannabinoids in the treatment of neuropathic pain remains inconclusive regarding their therapeutic potential. The limitations of this review include the search conducted in only one database, the restriction to open-access studies, and the small number of clinical trials included, which may limit the generalizability of the findings.*

***Keywords:*** *Neuropathic pain; Canabidiol; Tetrahidrocanabinol.*

## 1. **Introdução**

A dor neuropática resulta de uma lesão primária ou distúrbio do sistema nervoso sensorial-somático, que pode envolver o sistema nervoso central ou periférico. Apresenta sintomas típicos como queimação, choque elétrico, formigamento e hipersensibilidade à dor, o que consequentemente, impacta de forma significativa na qualidade de vida, sono e bem-estar dos pacientes (Attal *et al.*, 2023; Cavalli *et al.*, 2019).

As principais causas incluem neuropatia periférica diabética, neuralgia pós-herpética, lesões nervosas traumáticas, radiculopatias, neuropatias induzidas por quimioterapia e doenças neurodegenerativas, como a esclerose múltipla. A fisiopatologia relaciona-se com processos complexos que envolvem sensibilização periférica e central, disfunção dos canais iônicos e alterações nas vias inibitórias descendentes (Cavalli *et al.*, 2019; Finnerup *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico continua sendo um desafio significativo. Anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina e nortriptilina) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (como duloxetina e venlafaxina) são comumente utilizados. No entanto, acredita-se que muitos pacientes não apresentam alívio suficiente e interrompem o tratamento devido aos efeitos colaterais negativos (Attal *et al.*, 2023; Moisset *et al.*, 2024).

Portanto, os canabinoides medicinais tornaram-se uma opção terapêutica. Substâncias como o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) influenciam o sistema endocanabinoide e modulando os receptores CB1 e CB2, reduzem a excitabilidade neuronal e influenciam as vias centrais e periféricas da dor. Há evidências de que combinações de tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) podem aliviar a dor neuropática e melhorar a qualidade do sono, embora os resultados sejam mistos (Cristino *et al.*, 2020; Arthur *et al.*, 2024).

Além disso, evidências provenientes de revisões sistemáticas indicam importante heterogeneidade nos efeitos dos diferentes medicamentos à base de cannabis entre os diversos tipos de dor neuropática, sendo que a proporção ideal entre tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) ainda não está estabelecida. Produtos contendo apenas CBD ou agonistas

canabinoides de ação periférica têm sido sugeridos como alternativas potencialmente mais seguras, com menor incidência de efeitos adversos centrais e psiquiátricos. No entanto, a literatura atual é limitada por amostras reduzidas, curta duração dos estudos e variabilidade metodológica. Dessa forma, recomenda-se que futuros ensaios clínicos randomizados apresentem maior rigor metodológico, incluindo duração mínima adequada, comparadores ativos, desfechos clinicamente relevantes e padronização na avaliação de eventos adversos, a fim de melhor definir a eficácia e segurança dos canabinoides no manejo da dor neuropática (Mücke *et al*., 2018).

A dor neuropática resulta de uma lesão primária ou distúrbio do sistema nervoso sensorial-somático, que pode envolver o sistema nervoso central ou periférico. Apresenta sintomas típicos como queimação, choque elétrico, formigamento e hipersensibilidade à dor, o que consequentemente, impacta de forma significativa na qualidade de vida, sono e bem-estar dos pacientes (Attal *et al.*, 2023; Cavalli *et al.*, 2019).

As principais causas incluem neuropatia periférica diabética, neuralgia pós-herpética, lesões nervosas traumáticas, radiculopatias, neuropatias induzidas por quimioterapia e doenças neurodegenerativas, como a esclerose múltipla. A fisiopatologia relaciona-se com processos complexos que envolvem sensibilização periférica e central, disfunção dos canais iônicos e alterações nas vias inibitórias descendentes (Cavalli *et al.*, 2019; Finnerup *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico continua sendo um desafio significativo. Anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina e nortriptilina) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (como duloxetina e venlafaxina) são comumente utilizados. No entanto, acredita-se que muitos pacientes não apresentam alívio suficiente e interrompem o tratamento devido aos efeitos colaterais negativos (Attal *et al.*, 2023; Moisset *et al.*, 2024).

Portanto, os canabinoides medicinais tornaram-se uma opção terapêutica. Substâncias como o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) influenciam o sistema endocanabinoide e modulando os receptores CB1 e CB2, reduzem a excitabilidade neuronal e influenciam as vias centrais e periféricas da dor. Há evidências de que combinações de tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) podem aliviar a dor neuropática e melhorar a qualidade do sono, embora os resultados sejam mistos (Cristino *et al.*, 2020; Arthur *et al.*, 2024).

Além disso, evidências provenientes de revisões sistemáticas indicam importante heterogeneidade nos efeitos dos diferentes medicamentos à base de cannabis entre os diversos tipos de dor neuropática, sendo que a proporção ideal entre tetrahidrocanabinol (THC) e

canabidiol (CBD) ainda não está estabelecida. Produtos contendo apenas CBD ou agonistas canabinoides de ação periférica têm sido sugeridos como alternativas potencialmente mais seguras, com menor incidência de efeitos adversos centrais e psiquiátricos. No entanto, a literatura atual é limitada por amostras reduzidas, curta duração dos estudos e variabilidade metodológica. Dessa forma, recomenda-se que futuros ensaios clínicos randomizados apresentem maior rigor metodológico, incluindo duração mínima adequada, comparadores ativos, desfechos clinicamente relevantes e padronização na avaliação de eventos adversos, a fim de melhor definir a eficácia e segurança dos canabinoides no manejo da dor neuropática (Mücke *et al*., 2018).

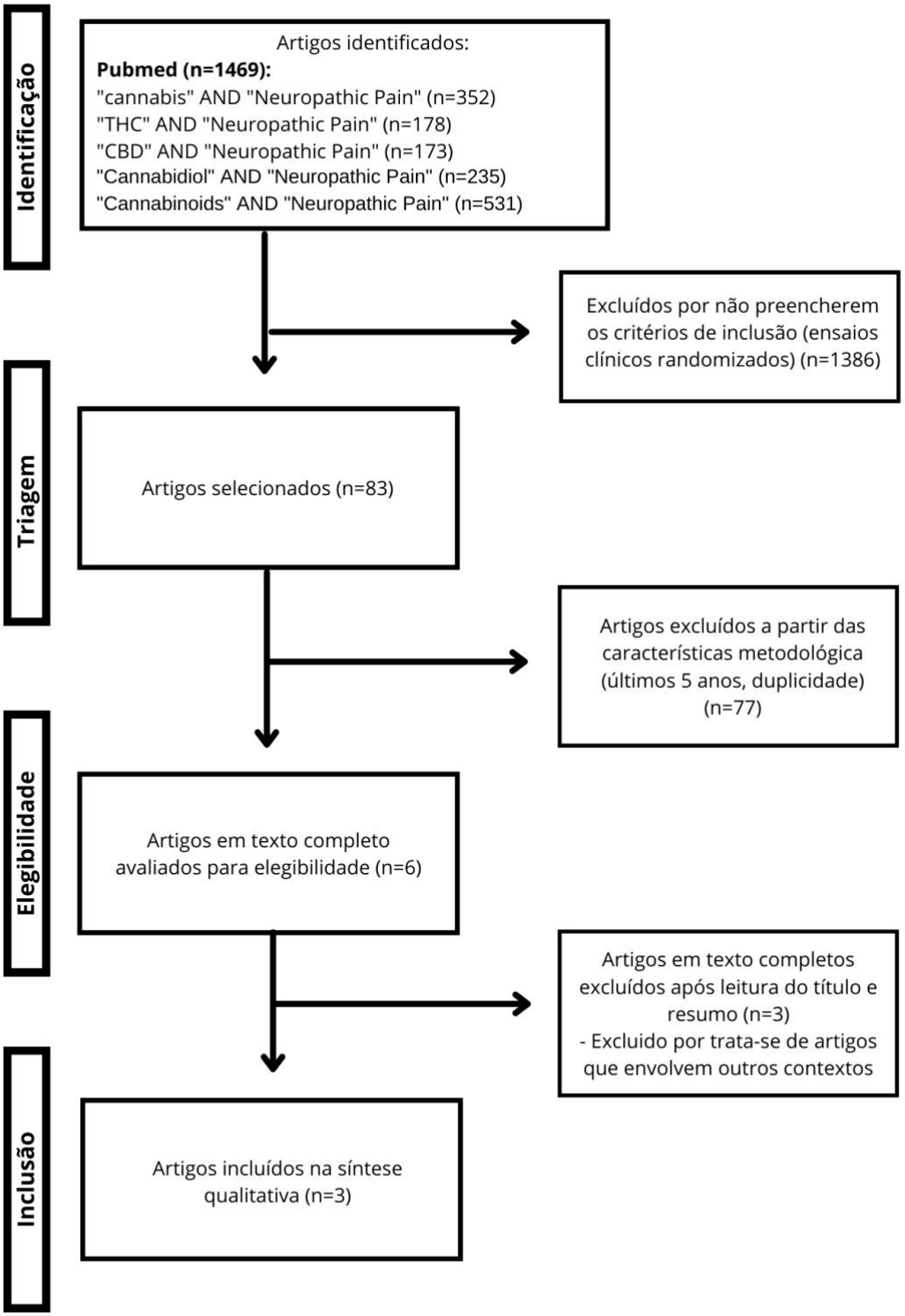
Diante desse cenário, observa-se que, embora os canabinoides representem uma alternativa terapêutica promissora, sua posição no manejo da dor neuropática ainda permanece incerta, sendo geralmente recomendados como opção de linha tardia, devido à limitada qualidade das evidências disponíveis e à heterogeneidade dos resultados. Nesse contexto, torna-se fundamental aprofundar a análise das evidências disponíveis, a fim de esclarecer o real papel dos canabinoides no tratamento da dor neuropática. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia dos canabinoides no manejo da dor neuropática.

## 2. **Materiais e Métodos**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura baseada em busca na base de dados PubMed A estratégia de busca foi conduzida utilizando descritores “Cannabinoids”, “Cannabis”, “THC”, “CBD” e “Cannabidiol”, combinados ao descritor “Neuropathic Pain”, por meio do operador booleano AND. Foram incluídos apenas estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado, publicados entre setembro de 2020 e setembro de 2025, redigidos em língua inglesa e com disponibilidade de texto completo em acesso livre. Foram excluídos artigos de revisão, estudos observacionais, relatos de caso, cartas ao editor e publicações que não abordavam diretamente a relação entre canabinoides e dor neuropática. A seleção dos estudos foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos dos registros identificados na busca, seguida da análise dos textos completos dos artigos potencialmente elegíveis. Os estudos que atenderam aos critérios estabelecidos foram incluídos na análise final. Os dados extraídos foram organizados e analisados de forma descritiva, sendo posteriormente apresentados em formato tabular. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada avaliação formal de risco de viés dos estudos incluídos. Além disso, a estratégia de busca foi conduzida em uma única base de dados e restrita a artigos de acesso livre, aspectos que podem representar limitações

metodológicas e potencial viés de seleção. Ao final do processo de triagem, três estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise final (Fluxograma 1).

Figura 1: Fluxograma de pesquisa de artigos.




Fonte: Elaborada pelos autores.

## 3. **Resultados e Discussão**

Inicialmente, foram identificados 1469 artigos por meio da busca por descritores na base de dados PubMed. Após exclusão dos estudos que não eram ensaios controlados randomizados (n=1386) restaram 83 artigos potencialmente relacionados ao tema. Ao aplicar as características metodológicas foram excluídos 77 estudos que não eram dos últimos 5 anos e/ou duplicatas, tornando-se elegíveis 6 estudos. Após análise dos títulos e resumos resultou na exclusão de 3 publicações, totalizando 3 artigos selecionados para leitura na íntegra que foram considerados relevantes e incluídos na versão final da revisão (Tabela I).

O estudo de Eibach *et al.* (2021) avaliou o uso de cannabidivarina (CBDV) em pacientes com dor neuropática associada ao HIV. Foram incluídos 32 indivíduos em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, com dose de 400 mg/dia de CBDV comparada ao placebo. O desfecho primário, intensidade da dor em escala numérica, não apresentou redução significativa. Também não houve impacto sobre qualidade de vida, características da dor ou uso de medicação adjuvante. O fármaco foi considerado seguro, sem eventos adversos inesperados.

No ensaio de Zubcevic *et al.* (2023), 145 pacientes com diferentes formas de neuropatia periférica (polineuropatia dolorosa, neuralgia pós-herpética e lesões traumáticas) foram randomizados para receber THC, CBD, combinação THC/CBD ou placebo, em doses flexíveis durante oito semanas. Nenhuma das intervenções resultou em redução significativa da dor quando comparada ao placebo. Da mesma forma, não se observaram benefícios consistentes em qualidade de vida, sono ou humor. Os efeitos adversos foram mais frequentes com THC isolado. Os autores concluíram que nenhum dos regimes canabinoides testados demonstrou eficácia clínica relevante.

Já o estudo de Weizman *et al.* (2024), com 12 pacientes do sexo masculino portadores de dor neuropática radicular crônica, investigou os efeitos de uma dose única de THC oral. Apesar de não ter como desfecho principal a redução da dor, o estudo demonstrou efeitos fisiológicos significativos: diminuição da razão LF/HF da variabilidade da frequência cardíaca, indicando aumento do tônus parassimpático, e melhora das respostas de modulação condicionada da dor. Além disso, a ressonância magnética funcional revelou alterações na conectividade entre regiões reguladoras do tronco encefálico e do córtex pré-frontal. Esses achados sugerem que o THC pode atuar na normalização de mecanismos de disfunção autonômica e de processamento central da dor.

Tabela 1: Principais achados e dados retirados dos artigos.

| Autor/ano | População (N) | Intervenção (dose/duração) | Comparador | Desfechos | Resultados principais | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eibach *et al*, 2021 | 32 pacientes – Dor neuropática associada HIV | Canabidivarina (400mg/dia) Duas fases sucessivas de 4 semanas de tratamento | Placebo | - Intensidade da dor<br>- Medicação adicional para dor<br>- Característica da dor<br>- Qualidade de vida | O CBDV não influenciou a quantidade de analgésicos adicionais, as características da dor ou a qualidade de vida. | CBDV não conseguiu aliviar a dor neuropática ou os parâmetros associados em pacientes com HIV. Não utilizar o CBDV como opção de tratamento para a dor neuropática associada ao HIV. |
| Zubcevic *et al*, 2023 | 145 pacientes - Polineuropatia dolorosa, neuralgia pós-herpética e lesão de nervo periférico (traumática ou cirúrgica) | 5 mg de CBD, 2,5 mg de THC, combinação de 5 mg de CBD e 2,5 mg de THC 8 semanas | Placebo | - Intensidade média diária da dor<br>- Inventário de Sintomas de Dor Neuropática<br>- Impacto da dor nas atividades diárias, no humor e no sono<br>- Uso diário de paracetamol<br>- Impressão global de mudança | Nenhum dos tratamentos reduziu a dor em comparação ao placebo | CBD, THC e sua combinação não aliviaram a dor neuropática periférica em pacientes que falharam em pelo menos um tratamento anterior baseado em evidências para dor neuropática. |
| Weizman *et al*, 2024 | 12 pacientes -dor neuropática radicular crônica | 0,2 mg/kg de THC sublingual 2 sessões | Placebo | - Modulação condicionada da dor<br>- Imagem de ressonância magnética funcional<br>- Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca. | - Reduziu a razão LF/HF em comparação ao placebo que se correlacionou com o aumento da conectividade funcional cortical<br>- Melhorou a resposta à modulação condicionada da dor | THC altera o equilíbrio autonômico e melhora os mecanismos inibitórios da dor na dor crônica. Sugere-se que o THC tem um efeito normalizador em múltiplas vias modulatórias da dor supraespinhal |

N = número absoluto; LF = frequência baixa; HF = frequência alta; THC = tetrahidrocanabinol; CBDV = Canabidivarina; THC = tetra-hidrocanabinol; CBD = canabidiol.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Nos ensaios de Eibach *et al.* (2021) e Zubcevic *et al.* (2023), nem o CBDV, nem o CBD, nem o THC, isoladamente ou em combinação, produziram redução significativa da intensidade da dor. Esses achados reforçam a fragilidade da evidência clínica atual para o uso rotineiro de canabinoides no tratamento da dor neuropática, apesar do racional biológico e dos resultados promissores de estudos pré-clínicos. Entretanto, o estudo de Weizman *et al.* (2024) mostrou que o THC pode modular sistemas autonômicos e centrais de inibição da dor.

Do ponto de vista clínico, as evidências analisadas não sustentam o uso de canabinoides como terapia para dor neuropática. No entanto, os efeitos fisiológicos observados com o THC sugerem que pode haver um papel adjuvante em contextos específicos, sobretudo em pacientes refratários a outros tratamentos. Esse estudo apresenta limitações, principalmente relacionada a estratégia de busca em apenas uma base de dados, podendo resultar em viés de seleção com possível exclusão de evidências relevantes, o que pode limitar a generalização dos dados sobre os efeitos do canabidiol ou THC no manejo da dor neuropática, mesmo com a robustez metodológica dos ensaios clínicos analisados.

## 4. **Conclusões**

Os achados dos estudos analisados indicam que, até o momento, a eficácia clínica dos canabinoides no tratamento da dor neuropática permanece inconclusiva. Embora apresentem segurança aceitável, não foram observadas reduções significativas na intensidade da dor nem melhora consistente em desfechos secundários. Sugere-se que sejam conduzidos ensaios clínicos de maior robustez metodológica e com diferentes perfis de pacientes para esclarecer o real papel terapêutico dos canabinoides na dor neuropática.

## 5. **Referências**

ARTHUR, Peggy *et al*. Applications of Cannabinoids in Neuropathic Pain: An Updated Review. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.** 2024;41(1):1-33. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022038592.

ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA, Didier.; COLVIN, Lesley. Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. **Br J Anaesth**. 2023;131(1):79–92. doi:10.1016/j.bja.2023.04.021.

CAVALLI, Eugenio *et al.* The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. **Int J Immunopathol Pharmacol.** 2019 Jan-Dec;33:2058738419838383. doi: 10.1177/2058738419838383.

CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; DI MARZO, Vincenzo. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nat Rev Neurol.** 2020 Jan;16(1):9-29. doi: 10.1038/s41582-019-0284-z. Epub 2019 Dec 12.

EIBACH, Luca *et al.* Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. **Clin Pharmacol Ther.** 2021 Apr;109(4):1055-1062. doi: 10.1002/cpt.2016.

FINNERUP, Nanna Brix; KUNER, Rohini; JENSEN, Troels Staehelin. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. **Physiol Rev.** 2021;101(1):259–301. doi:10.1152/physrev.00045.2019.

MOISSET, Xavier. Neuropathic pain: Evidence based recommendations. **Presse Med.** 2024 Jun;53(2):104232. doi: 10.1016/j.lpm.2024.104232. Epub 2024 Apr 17.

MÜCKE, Martin *et al*. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018 Mar 7;3(3):CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.

WEIZMAN, Libat *et al*. Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) Increases Parasympathetic Activity and Supraspinal Conditioned Pain Modulation in Chronic Neuropathic Pain Male Patients: A Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **CNS Drugs**. 2024;38(4):375–385. doi:10.1007/s40263-024-01085-0.

ZUBCEVIC, Kanita *et al*. Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. **Eur J Pain**. 2023 Apr;27(4):492-506. doi: 10.1002/ejp.2072.

## 6. **Declaração de conflito de interesses**

Não há conflitos de interesse neste estudo.

## 7. **Contribuições dos Autores**

Autor 1,2,3,4,5,6: concepção do estudo, análise de dados, redação inicial do manuscrito.

Autor 7: revisão crítica do conteúdo intelectual e orientação metodológica, revisão final do manuscrito, apoio na revisão bibliográfica e elaboração das tabelas/figuras.