



REVISÃO NARRATIVA

Cannabis e dor: uma revisão de escopo

Camila Pantoja-Ruiz<sup>a</sup>, Paula Restrepo-Jimenez<sup>a</sup>, Camilo Castañeda-Cardona<sup>b</sup>, Alexandra Ferreirós<sup>c</sup>, Diego Rosselli<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Medical School, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> NeuroEconomix, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Medical School, Bogotá, Colombia

Recebido em 23 de abril de 2020; aceito em 26 de junho de 2021

**PALAVRAS-CHAVE:**

Dor aguda; Cannabis;  
Neuralgia;  
Análise;  
Dor crônica;  
Dor de câncer

**RESUMO:**

Por séculos, a cannabis tem sido usada com muitos propósitos diferentes, incluindo o uso medicinal, geralmente contornando qualquer processo de aprovação formal. No entanto, durante a última década, o interesse pela cannabis na medicina tem aumentado, e vários países, incluindo os Estados Unidos e o Canadá, produziram sua própria legislação sobre a maconha e os medicamentos à base de cannabis. Por conta disso, o interesse por pesquisas vem crescendo e as evidências sobre seus efeitos médicos tornam-se necessárias. Conduzimos uma revisão examinando as evidências de cannabis na dor. A cannabis demonstrou ser útil na dor aguda e crônica, no entanto, recentemente, esses resultados foram controversos. Entre os diferentes tipos de dor crônica, tem uma evidência fraca para dor neuropática, reumática e cefaleia, evidência modesta para dor relacionada à esclerose múltipla e como terapia adjuvante na dor oncológica. Não há evidências fortes para recomendar cannabis a fim de diminuir os opioides em pacientes com uso crônico. Embora os medicamentos à base de cannabis pareçam ser em sua maioria seguros, efeitos adversos leves são comuns; sonolência, sedação, amnésia, humor eufórico, hiperidrose, paranoia e confusão podem limitar o uso de cannabis na prática clínica. Os riscos não foram analisados sistematicamente. Uma preocupação especial surge sobre como o efeito adverso pode afetar a população vulnerável, como pacientes idosos. Mais pesquisas são necessárias para avaliar benefícios e riscos, bem como a via e dosagens ideais de administração. Como o uso de cannabis aumenta em vários países, as respostas a essas perguntas podem chegar em breve.

**Autor correspondente:**

E-mails: diego.rosselli@gmail.com, camila.pantoja13@gmail.com (D. Rosselli).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.018>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introdução

Durante séculos, a cannabis foi usada com muitos propósitos diferentes, incluindo o uso medicinal.<sup>1</sup> A enciclopédia Shennong Ben CaoJing, que data de 2.900 a.C. na China, recomendava as sementes como tratamento para dor, prisão de ventre e malária.<sup>2</sup> Além disso, a planta era usada junto com o vinho para criar um efeito anestésico para pacientes submetidos à cirurgia.<sup>3</sup> Por volta de 1.000 a.C., as flores de cannabis se tornaram populares na Índia, fornecendo analgesia, efeitos hipnóticos, antiespasmódicos e anti-inflamatórios.<sup>4</sup> No século 21, a cannabis começou a ser explorada pela medicina ocidental, porém apenas extratos de plantas eram usados,<sup>1</sup> e os ingredientes ativos, tanto de folhas quanto de flores, foram isolados.<sup>5</sup> Durante o século 20, o sistema endocanabinoide foi mais bem compreendido e, na 3ª edição da Farmacopeia dos Estados Unidos, em 1851, a cannabis foi incluída como um tratamento para gota, reumatismo, tétano, cólera, histeria, depressão, *delirium tremens* e sangramentos uterinos.<sup>5</sup> A cannabis estava disponível nas farmácias dos Estados Unidos desde 1845 e estava disponível nas farmácias britânicas por mais de um século,<sup>6</sup> no entanto, devido ao aumento de preocupações com seus efeitos psicotrópicos, foi removido da Farmacopeia dos EUA em 1941.<sup>7</sup> Em 1976, o *United States Controlled Substances Act* classificou a cannabis como uma droga de Classe I, o que significa que não era aceitável uso médico e alto potencial para abuso.

Durante a última década, o interesse pela cannabis na medicina tem aumentado, e vários países, incluindo os Estados Unidos e o Canadá, produziram sua própria legislação sobre a maconha e os medicamentos à base de cannabis.<sup>8</sup> Em 2017, 38 estados e o Distrito de Columbia permitiram o uso medicinal de cannabis, e oito estados e o distrito de Columbia legalizaram seu uso recreativo.<sup>9</sup> Da mesma forma, a Health Canada concedeu acesso à cannabis para uso medicinal desde 1999 e, em 2013, mais de 37.000 pacientes haviam sido tratados com cannabis para diferentes condições.<sup>10</sup> Na Alemanha, os médicos podem prescrever canabinoides com custos cobertos por seguros de saúde para pacientes com doenças graves e sem opções alternativas de tratamento.<sup>11</sup>

Durante os últimos anos, o interesse pelo uso da cannabis na prática clínica tem sido cada vez maior. Além disso, foram feitas mudanças na legislação de vários países. Por isso, existe uma necessidade atual de revisão das evidências, a fim de manter os profissionais com conhecimento atualizado. Esta revisão concentra-se em suas evidências para o controle da dor.

## Métodos

Em 2 de abril de 2020, uma busca no PubMed foi realizada com os seguintes termos: “Pain” [Mesh] OU “Pain” OU “Acute pain” [Mesh] OU “Pain management” [Mesh] OR “Chronic pain” [Mesh] OR “Pain management” [Mesh] OR “Chronic pain” [Mesh] OU “Cancer pain” [Mesh] OU

“Pain, intractable” [Mesh] OU “Neuralgia” [Mesh] OU “Neuralgia” OU “Artralgia” [Mesh] OU “Artralgia” OU “Fibromialgia” [Mesh] OU “Fibromialgia”

E

“Cannabis” [Mesh] OU “Planta de cânhamo” [Mesh] OU “Marijuana smoking” [Mesh] OU “Hemp Abuse” [Mesh] OU “Hashishoil” [Conceito Complementar] OU “Canabinoids” [Mesh] OU “Canabinoil” [Mesh] OU “Canabidiol” [Mesh] OU “Dronabinol” [Mesh] OU “Tetraidrocanabinol” OU “Cannabis” OU “Marihuana” OU “Marijuana” OU “CBD” OU “THC” OU “Canabinoil” OU “Canabinoids” OU “Canabidiol” OU “Dronabinol” OU “Bhang” OU “Hemp” OU “Hash” OU “Ganja”.

Nenhuma data de publicação ou limites de idioma foram usados. Todas as referências recuperadas foram avaliadas analisando o título e o resumo, excluindo os estudos irrelevantes, e considerando para posterior revisão aqueles que tratavam especificamente da cannabis e de qualquer tipo de dor. Os diferentes tópicos desta revisão foram distribuídos no grupo, e cada revisor selecionou revisões sistemáticas, se disponíveis, ou ensaios clínicos. O banco de dados em Excel pré-projetado da Acentral foi construído, classificando os estudos de acordo com o desenho da pesquisa, condição médica específica considerada, resultados medidos, composição da amostra, comparador, dose e via de administração. Todos os autores participaram da estruturação da revisão, seleção dos subtópicos e elaboração do manuscrito.

## Resultados

A pesquisa inicial rendeu 9.610 referências. O título e o resumo de todos eles foram revisados por um autor (CPR) em busca de maconha ou drogas à base de cannabis para o tratamento de qualquer tipo de dor em humanos ou animais; 5.742 artigos foram considerados irrelevantes e excluídos nesta fase. Foram excluídos os artigos que revisavam o uso de maconha ou drogas à base de maconha para o tratamento de qualquer sintoma diferente da dor. Após isso, foram recuperados 3.818 artigos com título e resumo, 111 artigos foram incluídos para esta revisão.

### Cannabis e dor

A planta da cannabis contém cerca de 60 canabinoides.<sup>12</sup> Canabinoides são compostos endógenos ou exógenos que têm atividade sobre os receptores de canabinoides<sup>13</sup>; existem três tipos de canabinoides: fitocanabinoides (derivados de plantas, como nabiximóis), endocanabinoides (compostos endógenos como anandamida e 2-araquidonolglicerol (2-AG)) e canabinoides sintéticos (dronabinol e nabilona). delta-9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD) e canabinoil (CBN).<sup>14,15</sup> Existem três drogas agora disponíveis comercialmente que podem ativar o sistema canabinoide e que são o foco desta revisão: Cesamet® (nabilona), Marinol® (THC + dronabinol) e Sativex® (THC + CBD). A meia-vida dos canabinoides na fase de distribuição é de cerca de meia

hora, porém a meia-vida da fase terminal é mais longa, com média de 30 horas.<sup>6,16</sup> O DCB sozinho não foi incluído na revisão.

Sativex® (ou Nabiximols® nos EUA) é um spray à base de cannabis que combina THC que atua como um agonista parcial do receptor CB1 com CBD, que atua como um modulador do sistema canabinoide.<sup>17</sup> Foi aprovado para espasticidade em esclerose múltipla (MS) em alguns Países europeus e no Canadá, onde também foi aprovado para dor neuropática e oncológica.<sup>18</sup> Marinol © (Dronabinol) é uma forma sintética de THC aprovada pelo FDA para o tratamento de náuseas e vômitos resultantes de quimioterapia.<sup>17</sup> Nabilona (Cesamet®) é um análogo sintético do THC, aprovado nos EUA e no Reino Unido para quimioterapia ou vômito relacionado à dor do câncer. Esta revisão examina o papel desses canabinoides no tratamento de diferentes tipos de dor.

### Farmacologia da cannabis

O sistema endocanabinoide é encontrado em todo o corpo humano, geralmente associado ao tecido neuronal, mas também se expande por outros órgãos e sistemas como pele, ossos, articulações e células de defesa hematopoiéticas.<sup>12</sup> Este sistema de sinalização lipídica modula a dor, humor, apetite, promoção do sono, emese, memória, imunidade, desenvolvimento celular, sistema cardiovascular e o fenômeno de “lutar ou fugir”.<sup>19-21</sup> Estes são alvos interessantes para muitas opções terapêuticas, no entanto, a compreensão do sistema endocanabinoide é muito recente e começou com a identificação dos receptores canabinoides CB1 e CB2 durante a década de 1980 e a identificação de seus ligantes.<sup>22</sup> Os melhores ligantes endógenos caracterizados (endocanabinóides) são o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) andaraquidonoilamida (anandamida, AEA).<sup>20</sup> Estes são derivados do ácido araquidônico, e são produzidos durante a inflamação desencadeada por lesão de tecido ou seguindo um gatilho neuronal pré-sináptico.<sup>8</sup> Esses ligantes regulam negativamente a dor e resposta inflamatória.<sup>8</sup> Ligantes exógenos, como fitocanabinoides e preparações farmacêuticas, também podem ligar-se a esses receptores.<sup>23,24</sup>

A dor é uma experiência subjetiva composta por fatores sensoriais, fisiológicos, motivacionais, cognitivos e afetivos.<sup>25</sup> Os três principais sistemas de dor são nociceptivos, neuropáticos e centrais.<sup>1</sup> A dor nociceptiva é decorrente de dano tecidual e geralmente é descrita como latejante, dor ou dor aguda. Geralmente está relacionado com células imunes que secretam citocinas, como histamina, serotonina, prostaglandina e bradicinina na lesão e sinais de lesão transportados pelas fibras nervosas periféricas C e gama A para os gânglios da raiz dorsal, até o tálamo e, em seguida, para o córtex cerebral.<sup>26</sup> A dor nociceptiva tem a importância de alertar o indivíduo sobre o perigo.<sup>1</sup> A dor neuropática é causada por danos aos nervos, que disparam mensagens de dor imprecisas para o tálamo e o córtex,<sup>27</sup> e a dor centralizada resulta em uma amplificação do sistema periférico devido ao nervo central persistente disfunção.<sup>28</sup>

A dor é um processo complexo modulado por muitos fatores subjetivos, o que torna difícil a criação de alvos farmacêuticos simples. A cannabis raramente é a primeira droga usada para tratar a dor, já que os pacientes geralmente começam com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores da ciclooxigenase (COX) e opioides.<sup>1</sup> As duas principais vias ascendentes em mamíferos dedicadas à dor, a via espinotalâmica, e a via espinoparabraquial é responsável pelos aspectos discriminatórios e afetivos da dor, respectivamente.<sup>29</sup> O controle descendente da dor pode ser inibitório ou facilitador, origina-se nas regiões corticais superiores, amígdala e hipotálamo, e se projeta para a parte inferior do tronco encefálico e a medula espinhal.<sup>29</sup> O Sistema endocanabinoide é expresso em toda a via ascendente e descendente. Os receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2) foram extensivamente estudados como receptores antinociceptivos, isoladamente ou em combinação.<sup>30</sup> Os receptores CB1 estão localizados nas terminações periféricas e terminais centrais dos neurônios aferentes primários<sup>31</sup>, bem como no gânglio da raiz dorsal,<sup>32</sup> no entanto, a utilidade clínica dos canabinoides agindo no receptor CB1 pode ser limitada devido ao desenvolvimento de tolerância e à alta taxa de efeitos adversos centrais.<sup>33</sup>

O receptor CB2 é o receptor canabinoide periférico clássico e está presente nas células imunes e nos sistemas reprodutivos, cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórios.<sup>34</sup> Também está presente no córtex cerebral, hipocampo, estriado, amígdala, núcleos talâmicos, cerebelo e tronco cerebral, em condições inflamatórias ou patológicas particulares.<sup>35</sup> Foi observado que os efeitos inflamatórios podem ser modulados por uma produção aumentada de endocanabinoides, ou pela regulação positiva da atividade do receptor canabinoide.<sup>36</sup> Além disso, o sistema endocanabinoide desempenha um papel no desenvolvimento neuronal, afetando o crescimento e a poda axonal,<sup>37</sup> o que poderia representar um impacto no desenvolvimento cerebral; isso deve ser considerado durante o desenvolvimento neuronal.<sup>8</sup>

### Modelos animais

Os canabinoides têm sido usados em modelos animais para estudar a dor inflamatória e neuropática. Esses estudos sugerem que os agonistas CB1 e CB2 revertem a alodinia induzida por inflamação, mesmo em doses que não mostraram efeitos analgésicos.<sup>38</sup> Foi observado que o receptor CB2 está supra-regulado na medula espinhal em ratos em condições inflamatórias, o que pode sugerir que ele desempenha um efeito analgésico em locais periféricos, mas também em níveis centrais da medula espinhal.<sup>35,39</sup>

Os efeitos da administração intracerebral de canabinoides também foram estudados, especificamente no núcleo reticular, que é conhecido por ser uma fonte importante de modulação decrescente da dor.<sup>40</sup> Além disso, a injeção intracerebral de um antagonista CB1 em ratos reverte a analgesia em modelos de ratos.<sup>41</sup> Também foi visto que a injeção intra-articular de canabinoides em um modelo animal de artrite e ativação do

receptor CB1 aumenta a atividade do córtex pré-frontal e inibe a atividade neuronal relacionada à dor no núcleo central da amígdala.<sup>42</sup>

Por outro lado, foi demonstrado que os canabinoides suprimem os potenciais evocados da fibra C em neurônios do corno dorsal de ratos com dor neuropática<sup>43</sup> e também inibem a facilitação de estímulos nociceptivos dependente da atividade na medula espinhal.<sup>29</sup> Strangman e Walker sugeriram que a inibição de facilitação nociceptiva foi explicada por inibidores gerais da sensibilização central, através da inibição da entrada de cálcio.<sup>44</sup> Além disso, níveis aumentados de AEA e 2-AG foram observados na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e na medula ventromedial rostral (RVM) de ratos, após 7 dias de lesão crônica do nervo ciático.<sup>45</sup>

No entanto, a eficácia dos canabinoides em modelos pré-clínicos de dor neuropática é contraditória.<sup>29</sup> Embora alguns autores sugiram que a administração sistêmica de canabinoides atenua a alodinia,<sup>46</sup> outros estudos mostraram que a regulação positiva e a ativação do receptor CB1 podem ser mal adaptativas e contribuir para a hipersensibilidade.<sup>47</sup> No entanto, É claro que o sistema endocanabinoide modula a dor, e esses receptores podem ser alvos interessantes para opções terapêuticas futuras.

## Estudos clínicos com cannabis

### Dor aguda

Cannador® foi estudado para dor pós-operatória em doses de 5, 10 e 15 mg, 48 encontrando uma redução dependente da dose na dor em geral, com a dose de 10 mg a ideal para proporcionar alívio da dor sem efeitos adversos graves.<sup>48</sup> No entanto, em outros estudos, dronabinol e nabilona não foram capazes de trazer benefícios na dor pós-operatória de mulheres com histerectomia abdominal, com algumas pacientes apresentando um aumento nos escores de dor.<sup>49,50</sup>

Em outro estudo, no qual o THC intravenoso foi estudado durante a extração dentária, o THC em baixas doses provou ser superior em fornecer analgesia em comparação com o placebo, mas menos que o diazepam. Alta dose de THC, no entanto, foi melhor analgésico do que placebo ou diazepam.<sup>51</sup> Outro estudo sobre o efeito de levonantradol administrado por via intramuscular versus placebo na dor pós-operatória ou de trauma mostrou que o levonantradol forneceu analgesia melhor que o placebo, sem uma curva dependente da dose.<sup>52</sup>

No entanto, estudos recentes contestaram essa evidência. Em 2020, a cannabis vaporizada não mostrou nenhum efeito benéfico do placebo sobre a dor causada pela anemia falciforme.<sup>53</sup> A metanálise recente comparando a cannabis com analgésicos para a dor aguda não mostrou nenhum benefício adicional da cannabis em relação aos analgésicos comuns para a dor aguda.<sup>54</sup>

### Dor crônica não cancerosa

Dor crônica é definida como aquela que persiste após o tempo normal de cicatrização ou quando persiste após

3 a 6 meses.<sup>55</sup> Existem muitas condições que causam dor crônica; estima-se que 1 em cada 5 pessoas experimenta esse problema em algum momento de suas vidas, e o número deve crescer devido ao envelhecimento da população e aumento das taxas de sobrevivência ao câncer e outras condições crônicas.<sup>10</sup> Vários estudos avaliaram o uso de derivados da cannabis para tratar a dor crônica. As causas da dor crônica nesses estudos são heterogêneas e incluem diferentes combinações de dor neuropática, câncer, diabetes ou neuropatia associada ao HIV e fibromialgia.<sup>56</sup> A evidência precisa ser revisada separadamente para cada dessas condições.

### Dor neuropática

A dor neuropática é causada por dano ao sistema somatossensorial<sup>57</sup> e é uma consequência de dano direto ao tecido neuronal.<sup>58</sup> Algumas das causas mais comuns são neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor de membro fantasma, trauma, lesão da medula espinhal, neuralgia do trigêmeo e infecção por HIV. Muitas vezes, no entanto, a causa da dor permanece desconhecida.<sup>58</sup> É difícil de tratar, e os AINEs não são muito eficazes, se é que são, e os pacientes requerem opioides, antidepressivos ou antiepilépticos.<sup>59,60</sup>

Abrams et al. avaliaram o relato subjetivo de dor de 24 horas (em uma escala de 1 a 100 mm) de pacientes com neuropatia induzida por HIV que foram randomizados em cannabis fumada com 3,56% de THC vs cigarros de cannabis placebo, limitando o estudo para aqueles pacientes que tiveram exposição anterior a THC.<sup>61</sup> Neste estudo, 52% dos pacientes no braço de intervenção e 24% do controle apresentaram redução superior a 30% na dor.<sup>61</sup> O número de efeitos adversos foi baixo, porém foi significativamente maior no braço de cannabis incluindo sedação, desorientação, confusão, tontura e ansiedade.<sup>61</sup> Elliset al. também explorou o tratamento da neuropatia do HIV com cannabis fumada usando a Escala Diferencial do Descritor como medida primária<sup>62</sup>; os pacientes foram expostos a ambos os braços (THC-cannabis sem THC e THC-cannabis) e foram capazes de titrar a dose entre 1 e 8%.<sup>62</sup> Os participantes titulados para 8% enquanto usavam a cannabis sem THC, mas permaneceram em 2 e 4% com o THC-cannabis ( $p = 0,016$ ), entretanto, o uso de analgésicos não diminuiu durante a fase de THC-cannabis.<sup>62</sup>

Em outro estudo, diferentes concentrações de cannabis fumada com THCs (0%, 2,5%, 6% e 9,4%) foram usadas no tratamento para dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica,<sup>63</sup> pacientes relataram diferença na dor média diária, além de percepções melhoradas de tempo dormir enquanto toma as doses mais altas.<sup>63</sup> No entanto, o estudo não relatou melhora no humor, qualidade de vida ou mobilidade.<sup>63</sup>

Wilsey et al. comparou a cannabis fumada para dor neuropática ao randomizar os pacientes entre THC 0%, 3,5% e 7% com exposição anterior à cannabis necessária para inclusão.<sup>64</sup> Ambos os tratamentos com THC (em concentrações de 3,5% e 7%) diminuíram a inten-

sidade da dor em comparação com o placebo, mas não houve diferença do efeito entre ambos.<sup>65</sup> Além disso, os níveis de canabinoide no sangue não se correlacionaram com analgesia.<sup>65</sup>

Embora esses resultados pareçam promissores, as limitações dos estudos e os resultados são inconsistentes. Portanto, não há evidências de alta qualidade que apoiem o uso de dor neuropática de cannabis.<sup>58</sup> Além disso, a análise sistemática publicada recentemente por Stockings et al mostrou benefício limitado para canabinoides na dor neuropática crônica.<sup>66</sup> Além disso, alguns efeitos adversos (como sonolência, sedação, ou confusão) pode limitar ainda mais o uso da prática clínica de cannabis.<sup>58</sup> O Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática propôs a evidência do uso de cannabis fraca,<sup>67</sup> no entanto, a Canadian Pain Society recomendou cannabis como uma terceira linha de tratamento quando o anterior as linhas têm sido usadas com eficácia limitada.<sup>68</sup>

### Dor relacionada à esclerose múltipla (EM)

A EM é a principal causa não traumática de deficiência neurológica em adultos jovens.<sup>69</sup> Pessoas com EM podem sentir dor, espasmos musculares, dores de cabeça, fadiga e depressão, dependendo de onde as placas estão localizadas.<sup>69,70</sup> Em 2017, um inquérito revelou que 47% dos entrevistados consideraram o uso de cannabis para tratar os sintomas causados pela EM, 26% realmente a usaram, 20% falaram com o médico sobre cannabis e 16% estavam usando cannabis.<sup>71</sup> O cannabis foi estudado para outros sintomas, como espasticidade ou fadiga, mas esta revisão enfoca a dor relacionada à esclerose múltipla, que afeta dois terços das pessoas com esclerose múltipla<sup>69</sup> e pode se apresentar como dor de cabeça (43% dos pacientes), dor neuropática nos braços ou pernas (26%), dor nas costas (20%), spasms dolorosos (15%) ou neuralgia do trigêmeo (4%).<sup>72</sup>

Um ensaio avaliou o papel do THC: CBD como um spray oromucoso para o tratamento da dor central em MS.<sup>73</sup> Os pacientes foram randomizados para THC: CBD em um braço e para placebo no outro, mostrando que o THC: CBD é superior para reduzir a dor e melhorar o sono.<sup>73</sup> O estudo CAMS, que inscreveu 630 pacientes com espasticidade muscular para receber extrato de cannabis THC<sup>73</sup> e o ensaio MUSEC, que inscreveu pacientes com MS de 22 centros do Reino Unido e foi focado na rigidez,<sup>74</sup> eficácia medida dos canabinoides na dor como resultados secundários, encontrando uma redução na dor quando em comparação com o placebo.<sup>73,74</sup>

Outro ensaio estudou a nabilona como um tratamento adjuvante à gabapentina para dor neuropática induzida por EM, descobrindo que a redução da dor foi maior em pacientes que usaram nabilona do que em pacientes tratados com placebo.<sup>75</sup> Não foram encontrados ensaios avaliando o papel dos canabinoides fumados para o tratamento da dor relacionada à esclerose múltipla.

Duas revisões sistemáticas foram incluídas; em um deles, 15 dos 18 estudos encontraram pelo menos um alívio modesto da dor;<sup>76</sup> no outro, as preparações de can-

nabis também foram consideradas eficazes na redução dos escores de dor para o tratamento da dor relacionada à esclerose múltipla, no entanto os autores não declararam implicações para a prática clínica.<sup>77</sup> Portanto, há evidências modestas do papel que os medicamentos à base de cannabis podem desempenhar na dor relacionada à esclerose múltipla; no entanto, a pesquisa deve ser aprimorada, pois as evidências sugerem que há benefícios para esses pacientes.

### Doenças reumáticas

As doenças reumáticas são uma causa importante de dor crônica, geralmente difícil de tratar com os tratamentos analgésicos atuais<sup>78</sup> e, na ausência de cura para a doença, o tratamento da dor deve ser uma parte importante do manejo integral.<sup>79,80</sup> Tratamento analgésico que consiste com AINE, os antidepressivos e opioides são eficazes apenas em 10 a 25% dos pacientes,<sup>78</sup> e novas opções de tratamento são necessárias. Endocanabinoides estão presentes no líquido sinovial de articulações de pessoas com artrite inflamatória (IA) e osteoartrite (OA), mas não em controles normais, sugerindo que a síntese de receptores segue inflamação e lesão tecidual.<sup>81</sup>

Blake et al. estudaram o efeito da medicação à base de cannabis (Sativex) vs. placebo para dor ao movimento, dor em repouso, rigidez matinal e qualidade do sono em pacientes com artrite reumatoide (AR).<sup>82</sup> Neste estudo, o tratamento à base de cannabis melhorou significativamente a dor durante o movimento, dor em repouso e qualidade do sono, no entanto, não mostrou nenhum efeito na rigidez matinal.<sup>82</sup> Não houve efeitos adversos graves no grupo de tratamento ativo.<sup>82</sup>

A nabilona foi estudada para o controle da dor e a qualidade de vida em 40 pacientes com fibromialgia.<sup>83</sup> A nabilona foi usada em doses tituladas de 0,5 mg por dia a 1 mg duas vezes ao dia por 4 semanas em comparação com placebo. Os pacientes foram avaliados na 2ª e na 4ª semana com a escala visual analógica (VAS) para dor como desfecho principal e uma série de tender points; O Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ) e o limiar de dor do ponto doloroso médio foram desfechos secundários.<sup>83</sup> Este estudo mostrou uma redução na EVA em pacientes tratados com nabilona, assim como o FIQ, o resto dos desfechos não mostraram quaisquer diferenças significativas.<sup>83</sup> Em outro estudo com nabilona, pacientes com esqueleto e a dor crônica do sistema locomotor foram tratados com nabilona e placebo em um período cruzado de 14 semanas (duas fases de medicação de 4 semanas e fases de eliminação), seguido por um período de troca de medicação de 16 semanas com uma escolha frequente dos medicamentos do estudo.<sup>84</sup> Neste estudo, a intensidade da dor (medida por VAS) diminuiu durante o uso de canabinoides, e os pacientes preferiram a nabilona quando foram solicitados a decidir sobre o medicamento que queriam continuar.

Apesar desses resultados, três revisões sistemáticas concluíram que não há evidências suficientes para recomendar qualquer preparação canabinoide para o tratamento da

dor reumática,<sup>78,85,86</sup> com base nas limitações dos estudos incluídos, devido ao pequeno tamanho da amostra, curta duração do estudo, condições médicas heterogêneas e a diferenças nos produtos estudados.<sup>78,85,86</sup> Embora os canabinoides sejam geralmente bem tolerados, alguns efeitos colaterais foram observados como tontura, sonolência, náusea e boca seca.<sup>78</sup>

Não há evidências de alta qualidade dos benefícios dos medicamentos à base de cannabis em pacientes com doenças reumáticas com dor crônica. No entanto, é aconselhável que os pacientes preocupados com o uso da cannabis como droga sejam informados sobre o papel do sistema endocanabinoide na saúde humana e que haja pesquisas em andamento nessa área. Canabinoides para dor reumática ainda constituem uso off-label.<sup>79</sup>

### Dor de câncer

Cerca de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer em todo o mundo a cada ano.<sup>87</sup> O câncer causa dor por meio de diferentes mecanismos: o próprio tumor, quimioterapia, efeitos colaterais de medicamentos ou dor pós-operatória.<sup>17</sup> Os pacientes geralmente são ameaçados com a escada analgésica de três degraus proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que faz dos AINEs e opioides o tratamento mais comum para pessoas com câncer, obtendo alívio apropriado em 71-86% dos pacientes.<sup>88</sup> A dor pode ocorrer em todos os estágios do câncer, mas os estágios avançados mostram a prevalência mais alta.<sup>89</sup> é um dos maiores medos dos pacientes com câncer e está associado à diminuição da qualidade de vida, incapacidade de lidar com a doença, perturbações do sono e sintomas emocionais, como ansiedade e depressão.<sup>90</sup> Como o tratamento da dor em alguns pacientes com câncer ainda é um desafio, há interesse em estudar novas opções de tratamento, como os medicamentos à base de cannabis.<sup>91</sup>

Um estudo comparou a eficácia do THC: extrato de CBD, THC sozinho ou placebo em pacientes com dor intratável relacionada ao câncer durante duas semanas e mostrou uma mudança significativa na Escala de Avaliação Numérica (NRS) favorecendo o THC: CBD (Sativex®) em comparação com o placebo, mas não mudou com o THC sozinho.<sup>92</sup> Não houve mudança na dose temática de medicação opioide ou no número de doses entre os grupos de tratamento, e houve piora nas náuseas e vômitos com o grupo THC: CBD quando comparado ao placebo.<sup>92</sup> Em um estudo de extensão, THC: CBD spray oral foi usado em pacientes que participaram do estudo anterior de três braços, desta vez em um ensaio controlado randomizado de duas semanas.<sup>93</sup> Os pacientes foram solicitados a autotitular o spray de THC: CBD ou spray de THC, mostrando que os resultados para a intensidade da dor e pior dor diminuída em pacientes com THC: CBD; além disso, os pacientes apresentaram melhora da insônia, dor e fadiga.<sup>93</sup>

Em ensaios com Nabiximols®, os pacientes com dor crônica do câncer mal controlada receberam dose baixa (1-4 aplicações por dia), dose média (6-10 pulverizações

por dia) ou dose alta (11-16 aplicações por dia) durante 5 semanas.<sup>94</sup> O número de pacientes que relataram analgesia foi maior para nabiximóis do que placebo, especialmente para o grupo de dose baixa e média.<sup>94</sup> Em outro estudo, os nabiximóis como spray oromucoso foram usados como terapia adjuvante em pacientes com câncer avançado com dor crônica não controlada.<sup>95</sup> Pacientes foram capazes de autotitular Nabiximóis ou placebo, mostrando que os Nabiximóis foram superiores ao placebo em dois dos três instrumentos de qualidade de vida avaliados na semana 3 e em todos os três instrumentos avaliados na semana 5.<sup>95</sup>

Apesar de todos esses resultados, a meta-análise sugere que não há nenhum argumento forte para recomendar o uso de medicamentos à base de canabinoides como um único tratamento para a dor causada pelo câncer; esta conclusão é baseada principalmente no tamanho da amostra e outras limitações dos ensaios clínicos.<sup>17</sup> Há alguns evidências de que os canabinoides são adjuvantes eficazes,<sup>89</sup> mas há uma lacuna importante no conhecimento científico, e pesquisas adicionais devem ser encorajadas, pois o sistema canabinoide pode desempenhar um papel no tratamento da dor crônica relacionada ao câncer, mas os médicos devem alertar contra seu uso como analgésicos.<sup>89</sup>

No entanto, a cannabis foi estudada para outros sintomas relacionados ao câncer, como caquexia, náusea e vômito. Para a caquexia relacionada ao câncer, dois estudos não relataram diferenças entre apetite e / ou náusea entre cannabis e placebo, enquanto um terceiro estudo observou que o THC foi superior ao placebo pelo aumento do apetite.<sup>96</sup> Além disso, em termos de náuseas e vômitos, uma meta-análise fornece evidências mistas.<sup>97</sup> Estão faltando evidências sobre resultados relevantes da cannabis no controle da caquexia, apetite e náusea.

### Cefaleia

A cefaleia está associada a uma diminuição da qualidade de vida, incapacidade e custos individuais e sociais.<sup>98</sup> A cefaleia do tipo tensional é a mais comum de todos os tipos (38%), seguida por enxaqueca (10%) e cefaleia diária crônica (3%). O tratamento das cefaleias inclui AINEs, triptanos, antidepressivos, verapamil ou ergotamina; no entanto, menos da metade dos pacientes apresenta remissão. A cannabis tem sido usada para o tratamento de dores de cabeça desde os tempos antigos, apareceu nos preparados ayurvédicos e na Grécia antiga, porém, foi ignorada pela comunidade científica nas últimas décadas.<sup>99</sup>

Não foram encontrados ensaios clínicos comparando cannabis com placebo na dor de cabeça. No entanto, os efeitos do cannabiscan podem ser avaliados a partir de outros estudos que apontam para algumas evidências sobre sua eficácia. Em um estudo, a maconha medicinal foi prescrita para pacientes com enxaqueca, descobrindo que a frequência da dor de cabeça foi diminuída no braço que usava maconha.<sup>100</sup> Há um relato de caso clínico no qual o uso recreativo de maconha e o uso subsequen-

te de dronabinol proporcionaram alívio da dor.<sup>101</sup> Por causa disso relato de caso, foi feito um ensaio no qual 139 pacientes com cefaleia em salvas foram questionados sobre o histórico de uso de cannabis, descobrindo que, embora o uso de cannabis seja frequente, a eficácia pode ser limitada e não deve ser recomendada até que ensaios controlados e fortes evidências sejam fornecidas.

Um ensaio comparou a nabilona ao ibuprofeno em pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicamentos.<sup>103</sup> Os pacientes receberam a medicação diariamente durante 8 semanas, descobrindo que a nabilona foi mais eficaz do que o ibuprofeno na redução da intensidade da dor e na ingestão diária de analgésicos.<sup>103</sup> No entanto, não há evidências suficientes para defender a uso de medicamento à base de cannabis para o tratamento de dores de cabeça e mais pesquisas são necessárias para provar sua eficácia e seus riscos.

### Uso de cannabis na redução do tratamento com opioides

O uso aberrante de opioides é comum em pessoas que sentem dor crônica e se tornou um problema de saúde pública.<sup>1</sup> Tem havido uma tendência crescente na prescrição de opioides nos Estados Unidos, que quadruplicou nos últimos 15 anos.<sup>104</sup> Apesar de crenças, os opioides não são uma farmacoterapia ideal para a dor crônica, pois apresentam um efeito hiperalgesia gradual, que é induzido ao longo do tempo, o que leva os pacientes a aumentarem a dosagem do opioide com o passar dos anos.<sup>1</sup>

Foi proposto um sinergismo entre canabinoides e opioides, uma vez que os efeitos antinociceptivos da morfina são mediados pelos receptores opioides  $\mu$  e podem ser aumentados pela ativação dos opioidreceptores  $\kappa$  e  $\delta$  por THC.<sup>105</sup> Os receptores de opioides e canabinoides são ligados a mecanismos de sinalização G intracelular semelhantes que levam a uma diminuição da produção de cAMP.<sup>105,106</sup> Além disso, há algumas evidências de que os canabinoides podem aumentar a liberação de opioides endógenos e vice-versa.<sup>105,106</sup> Devido a essa sinergia, foi estudado o papel que a cannabis poderia desempenhar na redução do consumo de opioides. Um estudo avaliou a farmacocinética e a segurança da combinação dessas drogas, expondo 21 pacientes com dor crônica a um regime com morfina ou oxicodona BID e cannabis vaporizada à noite no dia 1 e, em seguida, três vezes ao dia durante os dias 2-4 e na manhã do dia 5.<sup>107</sup> A dor diminuiu após a adição de cannabis vaporizada, porém não houve alteração na área sob as curvas concentração plasmática-tempo de formorfina ou oxicodona após a exposição à cannabis.<sup>107</sup> Bachhuber et al. mostraram que a regulamentação da cannabis medicinal estava associada a uma redução na mortalidade por overdose de opioides na Califórnia, Oregon e Washington.<sup>108</sup>

Infelizmente, não há evidências fortes que possam apoiar uma recomendação sobre a atividade sinérgica entre o cannabis e os opioides, apesar de algumas pesquisas sugerirem que essa interação pode ser de interesses clínicos e farmacológicos.

### Riscos do uso de canabinoides para analgesia

Dado o potencial da cannabis como um tratamento médico, e devido às preocupações geradas pelo uso recreativo da cannabis, os dados sobre segurança são uma prioridade para a regulamentação dos medicamentos à base de cannabis. A extrapolação do risco do uso recreativo de cannabis não é ideal, mas pode fornecer alguns insights quando há estudos limitados no ambiente clínico.<sup>8</sup>

O estudo COMPASS examinou a segurança dos propósitos formados pela cannabis comparando pacientes com dor crônica severa usando THC em 12,5% versus pacientes que não o usavam.<sup>109</sup> Este estudo mostrou que não houve diferença em eventos adversos graves entre os grupos, no entanto, os grupos de cannabis apresentaram um risco aumentado de efeitos adversos não graves; os mais comuns foram sonolência, amnésia, tosse, náusea, tontura, humor eufórico, hiperidrose e paranoia.<sup>109</sup> Isso corresponde aos resultados de uma revisão sistemática, que mostrou que a maioria dos efeitos adversos foram leves, como tontura e tontura.<sup>110</sup>

No que diz respeito aos danos médicos do uso de cannabis, foi sugerido que os baixos níveis de fumar cannabis não afetam a função pulmonar por cerca de 20 anos, mas algumas evidências podem sugerir que por um período de tempo mais longo, alguns efeitos pulmonares adversos podem surgir;<sup>104</sup> no entanto, eles são insuficientes evidências que ligam o uso de cannabis a eventos cardiovasculares ou câncer.

É importante notar que idosos podem apresentar maior risco por apresentarem metabolismo de drogas mais lento, comorbidades e medicamentos concomitantes.<sup>111</sup> No domínio psicomotor, a cannabis pode prejudicar a marcha e a estabilidade, o que pode predispor a quedas. No domínio cognitivo, a cannabis pode piorar o comprometimento cognitivo pré-existente ao adicionar comprometimento da memória de curto prazo e do processamento emocional.<sup>112</sup> Há preocupação com o risco cardiovascular, especialmente de um risco aumentado de infarto do miocárdio, arritmia e acidente vascular cerebral, e com a saúde mental, especialmente em o risco de episódios psicóticos.<sup>111</sup>

Além disso, o vício e a dependência devem ser considerados. O vício e a dependência de cannabis foram considerados comparativamente mais baixos do que outras substâncias.<sup>113</sup> De acordo com o National Household Survey on Drug Abuse, a prevalência da dependência diminuiu fortemente com o aumento da idade e os adolescentes eram muito mais vulneráveis ao vício e à dependência.<sup>114</sup> Os desafios no uso de cannabis, incluindo o uso indevido, o vício e a dependência, estão associados a fatores sociais e pessoais e devem ser levados em consideração ao usá-los para propósitos formais.

### Conclusões

A cannabis tem sido usada ao longo da história por diferentes civilizações, principalmente contornando os processos de aprovação formal e usual. Este é um momento crítico, pois a avaliação científica das evidências relativas à eficácia e segurança de seu uso ganhou relevância. Existem evidências, embora limitadas, que apoiam a efi-

cácia dos medicamentos à base de cannabis. No entanto, essa evidência é insuficiente para fornecer quaisquer recomendações de canabinoides na prática clínica.

Os medicamentos à base de cannabis parecem ser em sua maioria seguros, tendo efeitos adversos leves comuns, como tontura e euforia; no entanto, há uma necessidade importante de pesquisas sobre sua segurança, especialmente na população vulnerável, como pacientes idosos. É importante enfatizar que a segurança só foi abordada para riscos de curto prazo e as evidências são insuficientes em relação aos riscos de longo prazo.

A cannabis como tratamento para a dor é um tópico em que muitas pesquisas são necessárias para avaliar os benefícios e riscos aos quais os pacientes estarão expostos. Além disso, a via de administração e dosagem ideais não foram claramente estabelecidas. Como o consumo de cannabis aumenta em vários países, as respostas a essas perguntas podem chegar em breve.

## Limitações

Nossa revisão tem limitações que devem ser mencionadas. Em primeiro lugar, esta não é uma revisão sistemática da literatura, mas uma revisão de escopo. Os artigos foram selecionados pelos autores com base no título e no resumo, porém esta não é uma revisão assistemática da literatura e não deve ser interpretada como tal. É necessária uma revisão e revisões adicionais para chegar a uma conclusão sobre os benefícios e riscos aos quais os pacientes estarão expostos.

## Financiamento

Nenhum financiamento foi recebido para este estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditte JW. Cannabis and pain: A clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):96-104.
- Touw M, Arboretum A. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs.* 1981;13(1):23-34.
- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
- Mikuriya T. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med.* 1969;110:34-40. *Calif Med.* 1969;110:34-40.
- Bowen LL, McRae-Clark AL. Therapeutic benefit of smoked cannabis in randomized placebo-controlled studies. *Pharmacotherapy.* 2018 Jan;38(1):80-5.
- Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: A review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 2015 Oct;19(10):50.
- Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential. Psychology Press; 2002.
- Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *Eur J Pain.* 2018 Mar;22(3):485-91.
- Conference of State Legislatures. State medical marijuana laws. 2016.
- Lynch ME. Cannabinoids in the management of chronic pain: a front line clinical perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016 May;27(3):189-91.
- Hauser W, Fitzcharles M-A, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(38):627-34.
- Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147(1):S163-71.
- Demuth D, Molleman A. Cannabinoid signaling. *Life Sci.* 2006;78(6):549-63.
- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86(8):1646-7.
- Ljubiša G. A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin. *Bull Narc.* 1962;3:37.6.
- MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151-65.
- Pascual D, Sanchez-Robles EM, Garcia MM, Goicoechea C. Chronic pain and cannabinoids. Great expectations or a christmas carol. *Biochem Pharmacol.* 2018;157:33-42.
- Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):245-59.
- Steiner M., Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Brain Res.* 2008;170:397-432.
- Starowicz K, Malek N, Przewlocka B. Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal.* 2013;2(3):121-32.
- Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine. *Pain Ther.* 2019;8(1):41-51.
- Howlett AC. A short guide to the nomenclature of seven-transmembrane spanning receptors for lipid mediators. *Life Sci.* 77AD;2005:1522-30.
- Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147(1):S163-S171.
- Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *Int J Obes.* 2006;30:513-8.
- Mlezack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science (80- ).* 1965;150:971-9.
- Koenig J, Werdehausen R, Linley JE, Habib AM, Vernon J, Lolignier S, et al. Regulation of Nav1.7: A conserved SCN9A natural antisense transcript expressed in dorsal root ganglia. *PLoS One.* 2015;10(6):1-14.
- Kremer M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience.* 2016;338:183-206.
- Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Goldenberg DL, Harris RE, Helfenstien M, et al. Fibromyalgia and chronic pain syndromes: A white paper detailing current challenges in the field. *Clin J Pain.* 2016;32(9):737-46.
- Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: Sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol.* 2017;80:437-75.
- Cheng Y, Hitchcock S. Targeting cannabinoid agonists for inflammatory and neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:951-65.
- Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Res.* 1999;822(1-2):17-25.
- Farquhar-Smith WP, Egertova M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice AS, Elphick MR. Cannabinoid CB(1) recep-

- tor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci*. 2000;15(6):510-521.
33. De Vry J, Jentsch KR, Kuhl E, Eckel G. Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development. *Behav Pharmacol*. 2004;15(1):1-12.
  34. Derbenev AV, Stuart TC, Smith BN. Cannabinoids suppress synaptic input to neurons of the rat dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *J Physiol*. 2004;559(3):923-38.
  35. Ashton JC, Friberg D, L DC, F SP. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neurosci Lett*. 2006;396(2):113-6.
  36. Malfait A, Gallily R, Sumariwalla P, Malik A, Andreaskos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9561-6.
  37. Njoo C, Agarwal N, Lutz B, Kuner R. The cannabinoid receptor CB1 Interacts with the WAVE1 complex and plays a role in actin dynamics and structural plasticity in neurons. *PLoS Biol*. 2015;13(10):1-36.
  38. Martin WJ, Patrick SL, Coffin PO, Tsou K, Walker JM. An examination of the central sites of action of cannabinoid-induced antinociception in the rat. *Life Sci*. 1995;56(23-24):2103-9.
  39. Hsieh GC, Pai M, Chandran P, Hooker BA, Zhu CZ, Salyers AK, et al. Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Br J Pharmacol*. 2011;162(2):428-40.
  40. Monhemius R, Azami J, Green DL, Roberts MH. CB1 receptor mediated analgesia from the nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha is activated in an animal model of neuropathic pain. *Brain Res*. 2001;908(1):67-74.
  41. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2012;16(5):676-689.
  42. Ji G, Neugebauer V. CB1 augments mGluR5 function in medial prefrontal cortical neurons to inhibit amygdala hyperactivity in an arthritis pain model. *Eur J Neurosci*. 2012;1(3):233-45.
  43. Elmes SJR, Jhaveri MD, Smart D, Kendall DA, Chapman V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naive rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. 2004;20(9):2311-20.
  44. Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol*. 1999;82(1):472-7.
  45. Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, Bisogno T, Rossi F, Maione S, et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*. 2007;52(2):415-22.
  46. Lim G, Sung B, Ji RR, Mao J. Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain*. 2003;105(1-2):275-83.
  47. Beaulieu P. Cannabinoids for postoperative pain. *Anesthesiology*. 2007;106:397.
  48. Holdcroft A, Maze M, Doré C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. 2006;104(5):1040-6.
  49. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain*. 2003;106(1-2):169-72.
  50. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anesth*. 2006;53(8):769-75.
  51. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain: Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(1):26-33.
  52. Jain A, Ryan J, McMahon G, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9):320S-6.
  53. Aziz Q, Barke A, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
  54. Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120906461.
  55. Jensen T, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser J, Rice A, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2205-6.
  56. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Mar;3:1-102.
  57. Lunn M, Hughes R, Wiffen P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1.
  58. Moore R, Straube S, Wiffen P, Derry S, McQuay H. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3.
  59. 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*. 2007;68(7):515-21.
  60. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, Brande G Van Den, Gouaux B, Bentley H, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropharmacology*. 2011;34(3):672-80.
  61. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(14):E694-701.
  62. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Milman J, Bentley H, Gouaux V, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2016;15(5):477-91.
  63. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008;9(6):506-21.
  64. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
  65. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Moore A, Raja SN, Rice ASC. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2016;14(2):162-73.
  66. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for treatment of MS symptoms: State of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(8):50.
  67. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal spray: A systematic review of observational studies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519831997.

68. Colfield S, Salter A, Tyry T, Crowe C, Cutter G, Fox R, et al. Perspectives on marijuana use and effectiveness. *Neurol Clin Pract.* 2017;(August):1-12.
69. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(5):632-42.
70. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: Safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1664-9.
71. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(11):1125-32.
72. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: A randomized controlled trial. *Pain Med (United States).* 2015;16(1):149-59.
73. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of chronic non-cancer pain: An updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(2):293-301.
74. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):17-24.
75. Fitzcharles M-A, Baerwald C, Ablin J, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016;30(1):47-61.
76. Fitzcharles M-A, Hauser W. Cannabinoids in the management of musculoskeletal or rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(12):76.
77. Gonen T, Amital H. Cannabis and cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases. *Rambam Maimonides Med J.* 2020;11(1).
78. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):1-14.
79. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45(1):50-2.
80. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(2):164-73.
81. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen - Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(11-12):327-35.
82. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Hauser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, et al. Efficacy, Tolerability, and safety of cannabinoid treatments in the rheumatic diseases: A Systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):681-8.
83. Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Hauser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev.* 2016 Jul;7:CD011694.
84. Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-1090.e9.
85. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: A longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93(3):247-57.
86. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 Feb;29(2):94-103.
87. Liang SY, Wu SF, Chao TC, Tseng LM, Wu WW, Wang TJ, et al. The impact of pain on the quality of life of taiwanese oncology patients. *Pain Manag Nurs.* 2015;16(2):128-36.
88. Wong SSC, Chan WS, Cheung CW. Analgesic effects of cannabinoids for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(4):801-29
89. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):167-79.
90. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):207-18.
91. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 2012;13(5):438-49.
92. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):179-188.e1.
93. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2086-93.
94. Levy C, Galenbeck E, Magid K. Cannabis for symptom management in older adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(3):471-89.
95. Hu XH. Burden of migraine in the United States. *Arch Intern Med [Internet].* 1999;159(8):813.
96. Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The Use of cannabis for headache disorders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):61-71.
97. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy.* 2016;36(5):505-10.
98. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. *Headache.* 2009;49(6):914-6.
99. Leroux E, Taifas I, Valade D, Donnet A, Chagnon M, Ducros A. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia.* 2013;33(3):208-13.

100. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: Results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012;13(8):677-84.
101. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3):263-70.
102. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jun;97(6):575-86.
103. Khan SP, Pickens TA, Berlau DJ. Perspectives on cannabis as a substitute for opioid analgesics. *Pain Manag*. 2019;9(2):191-203.
104. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(6):844-51.
105. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1668-73.
106. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015;16(12):1233-42.
107. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):319-31.
108. Minerbi A, Hauser W, Fitzcharles M-A. Medical cannabis for older patients. *Drugs Aging*. 2019;36(1):39-51.
109. Choi NG, Marti CN, DiNitto DM, Choi BY. Older adults' marijuana use, injuries, and emergency department visits. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(2):215-23.
110. Maharajan MK, Yong YJ, Yip HY, Woon SS, Yeap KM, Yap KY, et al. Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? *J Anesth*. 2020;34(1):95-103.
111. Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012;135(7):2245-55.
112. Choi NG, Marti CN, DiNitto DM, Choi BY. Older adults' marijuana use, injuries, and emergency department visits. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2018;44(2):215-23. Available from: <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1318891>
113. Maharajan MK, Yong YJ, Yip HY, Woon SS, Yeap KM, Yap KY, et al. Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? *J Anesth* [Internet]. 2020;34(1):95-103. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02680-y>
114. Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012;135(7):2245-55.