

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Canábis e canabinóides no tratamento da dor crónica não oncológica

Vanessa Cristina Leandro Vicente

M

2021



Canábis e canabinóides no tratamento da dor crónica não oncológica

AUTORA

Vanessa Cristina Leandro Vicente

vanessa.cvicente@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

ORIENTAÇÃO

Prof. Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Médica Assistente Hospitalar de Anestesiologista - Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Colaboradora Externa de Terapêutica Geral I e II do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

COORIENTAÇÃO

Professor Doutor Humberto José Silva Machado

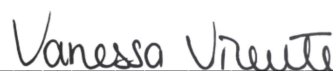
Médico Assistente Graduado Sênior de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Diretor do Serviço de Anestesiologista do Centro Hospitalar Universitário do Porto

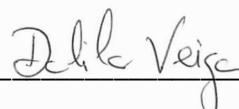
Professor Catedrático Convidado e Regente de Terapêutica Geral I e II do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, maio de 2021

Canábis e canabinóides no tratamento da dor crónica não oncológica



Autora | Vanessa Cristina Leandro Vicente



Orientação | Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora



Coorientação | Humberto José Silva Machado

Porto, maio de 2021

RESUMO

INTRODUÇÃO: As terapêuticas à base de canábis e canabinóides para o tratamento da dor crônica não oncológica ao serem fortemente suportadas pela evidência pré-clínica, emergiram como uma opção promissora, particularmente para casos de dor refratária. Em resposta à relevância do tema, a investigação clínica tem sido crescente nos últimos anos e resultou num aumento substancial de literatura que tem revelado limitações relacionadas com estas terapias. Com o número crescente de países a legalizar o uso de canabinóides para o tratamento de dor crônica não oncológica e face às inconsistências encontradas, é necessário rever a literatura disponível de modo a tomar decisões clínicas apropriadas.

OBJETIVOS: Fornecer uma revisão da evidência relativamente à eficácia analgésica, segurança e tolerabilidade de terapêuticas à base de canábis no tratamento de dor crônica não oncológica.

MÉTODOS: Foi conduzida uma pesquisa extensiva na plataforma PubMed de modo a identificar artigos relevantes ao tema, usando como termos MeSH: *cannab**, *medical cannabis*, *medical marijuana*, *chronic pain*. Bibliografia referenciada pelos artigos selecionados foi pesquisada manualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Os resultados de ensaios clínicos controlados são heterogêneos e apresentam várias limitações. Revisões sistemáticas e meta-análises sugerem um potencial efeito analgésico ligeiro, com relevância clínica questionável. A eficácia de canábis e canabinóides em etiologias particulares de dor crônica não oncológica é incerta dada a escassez de investigação na área. Relativamente à dor neuropática, embora a informação disponível seja mais vasta, as incertezas quanto à eficácia analgésica permanecem. Não existe evidência científica robusta que suporte o efeito poupador de opióide, da canábis. Efeitos adversos são muito comuns, geralmente ligeiros e bem tolerados. Os efeitos a longo prazo destas substâncias em contexto medicinal são desconhecidos. Estudos observacionais relativamente a uso recreacional sugerem impacto a nível neurocognitivo, maternofetal e respiratório, bem como aumento do risco de acidentes de viação e dependência.

CONCLUSÃO: Atualmente não existe evidência científica robusta que suporte o uso de qualquer terapia à base de canábis ou canabinóides para o tratamento de dor crônica não oncológica. É necessária a condução de estudos rigorosos que providenciem evidência de alta qualidade em resposta às imprecisões vigentes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cannabis based medicines for the management of chronic non cancer pain are strongly supported by preclinical evidence, and emerged as a promising option particularly for cases of refractory pain. In response to the relevance of the topic, clinical research has grown in the last years and resulted in a substantial body of literature which has brought to light the limitations related to these therapies. With an increasing number of countries legalizing cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain, it is necessary to review the available literature in order to make appropriate clinical decisions.

OBJECTIVE: To provide a review of the evidence surrounding the analgesic efficacy, safety, and tolerability of cannabis-based medicines in the treatment of chronic non-cancer pain.

METHODS: An extensive search was conducted on PubMed to identify papers relevant to the topic, using as MeSH terms: cannab*, medical cannabis, medical marijuana, chronic pain. References from the selected articles were hand-searched.

RESULTS AND DISCUSSION: Results of randomized controlled trials are heterogenous and have several limitations. Systematic reviews and meta-analysis suggest a potentially mild analgesic effect with questionable clinical relevance. The efficacy of cannabis and cannabinoids given particular etiologies of chronic non cancer pain is uncertain due to scarce clinical investigation in this area. Concerning neuropathic pain, the available data is more extensive however uncertainties regarding their benefit remain. There is no robust scientific evidence supporting the opioid sparing effect of cannabis. Adverse effects are very common but are generally mild and well tolerated. The long-term effects of these substances in a medical context are unknown. Observational studies regarding recreational use suggest neurocognitive impact, worse materno-fetal outcomes, higher risk of respiratory symptoms and traffic accidents, as well as the risk of dependency.

CONCLUSION: At present, there is no robust scientific evidence available supporting the use of cannabis-based medicines for the treatment of chronic non cancer pain. Further rigorous studies are required in order to provide high quality evidence in response to the current imprecisions.

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG: 2-araquidonoiglicerol

(Δ^9)-THC: (delta-9)-tetra-hidrocanabinol

AEA: Anandamida

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AR: Artrite reumatóide

CB 1/2: Canabinóide 1/2

CBD: Canabidiol

CBN: Canabinol

CYP2C: Citocromo P450 2C

DAS-28: *Disease Activity Score-28*

DCNO: Dor crónica não oncológica

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ECR: Ensaio clínico randomizado

EFIC: *European Pain Federation*

EM: Esclerose múltipla

EN: Escala numérica

FAAH: Hidrolase amida dos ácidos gordos

IASP: *International Association for the Study of Pain*

IC: Intervalo de confiança

MAGL: Monoacilglicerol lípase

OR: *Odds ratio*

SF-MPQ: *Short-form McGill Pain Questionnaire*

SMD: *Standardized mean difference*

SNC: Sistema nervoso central

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
ÍNDICE	iv
LISTA DE TABELAS.....	v
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Sistema Endocanabinóide.....	3
1.2 Canabinóides	4
1.3 Mecanismos de analgesia por canabinóides.....	5
2 MÉTODOS	7
3 RESULTADOS.....	8
3.1 Eficácia Analgésica	8
3.1.1 Dor crónica não oncológica	8
3.1.1.1 Fibromialgia	11
3.1.1.2 Osteoartrite	12
3.1.1.3 Artrite Reumatóide	12
3.1.1.4 Dor musculoesquelética	13
3.1.1.5 Disfunção Temporomandibular	13
3.1.1.6 Cefaleia	14
3.1.1.7 Dor Visceral.....	15
3.1.1.8 Dor crónica neuropática	15
3.2 Canabinóides como poupadores de opióides	18
3.3 Segurança e Efeitos Adversos	19
DISCUSSÃO	22
CONCLUSÃO	27
TABELAS	28
BIBLIOGRAFIA.....	36

LISTA DE TABELAS

TABELA I Definições e Terminologia	28
TABELA II Canábis e canabinóides na dor crónica não oncológica.....	29
TABELA III Canábis e canabinóides em etiologias de dor crónica não oncológica	30
TABELA IV Frequência relativa de efeitos adversos não severos por tipo de intervenção, comparativamente com placebo.....	32
TABELA V Frequência relativa da ocorrência de efeitos adversos severos por tipo de intervenção, comparativamente com placebo.....	34
TABELA VI Efeitos adversos a longo prazo estudados na população geral	35

1 | INTRODUÇÃO

A dor crónica, além do sofrimento associado e impacto na qualidade de vida, leva a alterações fisiopatológicas nos sistemas imune, endócrino e nervoso que contribuem para comorbilidades que perpetuam a dor. A dor que persiste para além da cura da lesão que a originou não deve ser considerada um sintoma, e sim uma doença, como reconhecido pela *European Federation of the International Association for the Study of Pain*.¹ Atualmente representa um dos problemas de saúde mais prevalentes a nível mundial, sendo que aproximadamente 20% da população adulta europeia sofre de dor crónica.² Portugal situa-se acima da média, com uma prevalência estimada em cerca de 36.7%, duração média de 10 anos, com dor recorrente ou contínua em 85% dos casos, e intensidade moderada a severa em 68%.³

A dor é uma condição frequentemente difícil de tratar e gerir, associada a uma elevada morbilidade com impacto nas atividades da vida diária, diminuição da qualidade de vida, absentismo laboral e polimedicação. Estas consequências, inerentes à experiência de dor, podem ser diminuídas com o tratamento precoce e efetivo da dor. Apesar dos avanços no conhecimento quanto aos mecanismos fisiológicos envolvidos, a gestão da dor permanece um desafio – segundo um estudo conduzido em Portugal em 2013, 11% dos pacientes com dor crónica medicados com fármacos analgésicos mostraram-se insatisfeitos com a eficácia dos mesmos.³ No entanto, pela escassez de dados existentes quanto à realidade portuguesa, este número pode estar a ser subestimado, já que a nível europeu, estima-se que dois terços dos indivíduos com dor crónica apresentem insatisfação, vivendo a maioria com esta condição há longos anos.⁴

A falta de resposta farmacêutica eficaz perpetua a condição de dor, que por sua vez gera uma elevada carga de prescrição de analgésicos, sendo os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) os fármacos mais prescritos, e em casos de dor crónica moderada a grave, pode ser necessário o recurso a fármacos com maior potencia analgésica, mas com risco de dependência elevado, como os analgésicos opióides. Aliás, esta situação poderá ter contribuído para a crise dos opióides em países como os Estados Unidos da América ou o Canadá, nos tempos atuais.^{2,5,6}

Assim, no sentido de apresentar soluções quanto à dor crónica e aos efeitos nefastos consequentes, enfatiza-se a necessidade de novas opções terapêuticas. Abordagens com alvo na modulação da via da dor têm sido estudadas, sendo os adjuvantes analgésicos parte imprescindível e constituinte de uma abordagem multimodal à gestão da mesma.

Ao longo da história da Humanidade, a planta *Cannabis sativa* e as suas propriedades medicinais tiveram uso, pelos nossos antepassados, no tratamento de diversas maleitas. Nomeadamente por sociedades antigas como a Romana, Grega e Egípcia, mas também na medicina moderna, nos séculos XIX e XX, até à sua proibição.⁷ Agora, o debate sobre o seu potencial medicinal e investigação inerente, permitiram que reemergisse como uma potencial solução analgésica.^{8,9}

Os canabinóides atuam a nível do sistema endocanabinóide que tem papel na modelação de uma multiplicidade de funções fisiológicas, incluindo, memória, humor, comportamento alimentar, sensação de dor, inflamação, metabolismo, sistema imunológico e sistema cardiovascular.¹⁰ Estudos pré-clínicos em animais permitiram o conhecimento dos mecanismos envolvidos na analgesia induzida pelos canabinóides e providenciaram alguma perspetiva sobre a sua aplicabilidade em humanos. Esses mecanismos incluem a inibição da libertação de neurotransmissores e neuropeptidos nas pré-sinapses nervosas, modelação da excitabilidade pós-sináptica, ativação da via inibitória descendente da dor e redução da inflamação neural.¹¹

O alívio da dor crónica é indubitavelmente o motivo dominante que leva os pacientes a recorrer ao uso de cânabis medicinal. Nos Estados Unidos da América, entre 1999 e 2016, a condição mais prevalente para a detenção de licença médica para o uso de cânabis consistia na dor crónica, correspondendo em média a cerca de 62,2% do total de pacientes.¹² Os resultados de uma meta-análise de 2019 foram de encontro a estes dados, descrevendo que 64% os doentes usavam cânabis para controlo da dor, 50% para ansiedade e 34% para alterações do humor.¹³

A importância desta análise prende-se na mudança de paradigma a nível mundial relativamente ao uso medicinal de cânabis e respetivos componentes, nomeadamente na gestão e tratamento da dor. Com o aumento do número de países a legalizar o uso de canabinóides para fins medicinais, há um número emergente de ensaios clínicos a serem conduzidos, mas cujos resultados têm sido divergentes relativamente à eficácia e segurança.¹⁴ Assim, é necessário clarificar qual a evidência científica atual quanto à sua utilização a nível de indicações potenciais, quanto à eficácia, contraindicações, modo de administração e efeitos adversos, parâmetros essenciais para a elaboração de normas de orientação clínica e correta prescrição médica.

1.1 | Sistema Endocanabinóide

Apesar do uso de preparações derivadas da planta *Cannabis sativa* ser milenar, apenas recentemente foi possível compreender o sistema endógeno envolvido nos efeitos produzidos. É difícil de descrever o sistema canabinóide endógeno pela sua enorme complexidade, e pela crescente informação disponibilizada, fruto da investigação nas últimas décadas.¹⁵

O sistema endocanabinóide é mediado principalmente por dois recetores acoplados à proteína G, o recetor canabinóides 1 (CB1) e o 2 (CB2),¹⁶ que apesar de serem os recetores mais conhecidos, não são os únicos envolvidos. Estão implicados inúmeros recetores na interação com os canabinóides, nomeadamente outros recetores acoplados à proteína G, para além do CB1 e do CB2, canais iónicos e recetores nucleares.¹⁷

Os primeiros endocanabinóides descobertos e mais estudados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoiglicerol (2-AG), derivados do ácido araquidónico, e agonistas dos recetores CB1 e CB2.^{16,18} Posteriormente, foram identificados vários endocanabinóides, entre os quais, a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éster.¹⁹ Estas moléculas são sintetizadas sob demanda a partir da clivagem de precursores fosfolípidos membranares, sendo que, ao contrário da maioria dos neurotransmissores, não se encontram armazenadas.²⁰ As enzimas hidrolíticas envolvidas na degradação destes neurotransmissores são a hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH), na degradação da AEA e do 2-AG, e uma lípase de gliceróis MAGL, na degradação apenas do 2-AG.^{16,19}

Os recetores canabinóides são expressos distinta e variavelmente pelos tecidos e órgãos, o que manifesta os seus papéis fisiológicos dispares. O recetor CB1 é expresso ao nível do sistema nervoso central e periférico, com predomínio no SNC, enquanto que o recetor CB2 é maioritariamente expresso a nível periférico, a nível de células do sistema imune, particularmente nos leucócitos, baço e amígdalas palatinas.²¹ O recetor CB1 é o recetor acoplado à proteína G mais abundante no SNC, com predominância a nível do neocórtex, cerebelo, e sistema límbico.²² Atua essencialmente na inibição da libertação de neurotransmissores, modulando múltiplas vias – sistema gabaminérgico, glutaminérgico e dopaminérgico.^{10,16} De ressaltar que ao contrário da abundância de recetores opióides nos centros controladores cardiorespiratórios do SNC, o recetor CB1 é fracamente expresso a esse nível.^{10,23}

Assim, o sistema endocanabinóide está envolvido na sinalização de um amplo conjunto de processos fisiológicos, incluindo sobretudo, apetite, dor, humor, memória, inflamação e metabolismo.¹⁰ Deste modo, a modulação do sinal endocanabinóide a partir do uso de moléculas

com alvo em recetores deste sistema revela-se promissora a vários níveis, traduzindo-se num crescente número de estudos conduzidos nesse sentido.

1.2 | Canabinóides

A terminologia científica referente ao tópico suscita dúvidas frequentemente, importando assim ser clarificada. Canabinóides são todos os ligandos dos recetores canabinóides, que podem ter origem endógena (endocanabinóides), origem na planta canábica (fitocanabinóides) e origem sintética, partilhando pontos de similaridade principalmente quanto aos efeitos a nível molecular. No entanto, nem todos têm aplicabilidade medicinal ou especificamente a nível do tratamento de dor.^{15,24,25}

Está descrito que a planta canábica tem a capacidade de produzir pelo menos 144 fitocanabinóides distintos, estando este número em constante atualização.^{25,26} O potencial terapêutico destes canabinóides tem sido extensamente explorado ao longo dos anos. Destes, o delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), que são as principais substâncias ativas presentes na planta canábica, são os que têm sido cerne de maior investigação em contexto medicinal.^{15,27} Estes canabinóides apresentam mecanismos de ação e efeitos distintos, pelo que também as indicações terapêuticas são diferentes. As concentrações destes componentes variam dependendo da espécie da planta canábica, o que está relacionado com os efeitos proporcionados por cada espécie.^{15,25,27}

As propriedades medicinais da planta canábica têm origem sobretudo no seu teor em THC.¹⁵ O THC tem afinidade semelhante para os recetores CB1 e CB2,²⁸ no entanto tem uma eficácia superior na interação com os CB1.²⁹ A nível da interação com os recetores CB2, pode-se comportar como agonista ou antagonista.²⁹ Pela ativação do recetor CB1, atua numa ampla variedade de funções fisiológicas, tendo efeitos descritos principalmente a nível analgésico, ansiolítico, antiemético, estimulação do apetite e diminuição da pressão intra-ocular.^{15,30-33} O metabolismo do THC ocorre sobretudo a nível hepático, pelas enzimas do citocromo P450,³⁴ embora também estejam envolvidos o tecido cardíaco e pulmonar neste processo, em menor extensão.³⁵ O CBD tem interação com o THC a partir da inibição do metabolismo hepático deste pela inativação do sistema oxidativo do CYP2C,^{36,37} mas que no entanto, não provoca elevação da concentração plasmática do THC em humanos.^{38,39}

Relativamente aos canabinóides sintéticos para uso medicinal, são análogos do THC, produzindo efeitos tipicamente semelhantes aos desse fitocanabinóide. Destes destacam-se o

dronabinol e a nabilona, ambos com estrutura semelhante à do THC. O dronabinol é um canabinóide semi-sintético, cujos precursores são extraídos da planta e convertidos quimicamente a THC.⁴⁰ A nabilona tem origem totalmente sintética e tem potência superior.²⁵

Existem preparações à base de cânabís que contêm combinação de THC e CBD, como é o caso do nabiximol, um spray sublingual com o nome comercial de Sativex®, já aprovado em vários países da Europa, incluindo Portugal para o tratamento da esclerose múltipla refratária.⁴¹

De modo a consultar definições e terminologias, ver a **TABELA I**.

1.3 | Mecanismos de analgesia por canabinóides

Os canabinóides a partir da atuação a nível do sistema endocanabinóide têm a capacidade de neuro e imunomodulação da transmissão da dor de forma multifatorial e extremamente complexa, atuando simultaneamente em múltiplos alvos, a nível do sistema nervoso periférico, espinal e supra-espinal.²⁹ Os mecanismos de analgesia provocada pelos canabinóides incluem a inibição de libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos nos terminais pré-sinápticos nervosos, modulação da excitabilidade neuronal pós-sináptica, ativação da via inibitória descendente e redução da inflamação neural.^{11,21,22} Existe ainda a possibilidade de que a sua interação com recetores opióides e serotoninérgico tenha uma ação incremental quanto ao efeito analgésico de fármacos pertencentes à classe opióide.¹¹

Os recetores CB1 são expressos principalmente a nível cerebral e nos terminais pré-sinápticos de nociceptores periféricos, sendo que a sua ativação espinal resulta na supressão da transmissão nociceptiva a nível do feixe espinotalâmico. A nível central atuam ativando as vias inibitórias descendentes envolvidas e a nível da integração do componente afetivo envolvido intrinsecamente na experiência dolorosa, a partir da atuação no sistema límbico.^{42,43} Os canabinóides têm propriedades anti-inflamatórias, particularmente a partir da interação com o recetor CB2, presente particularmente em células e tecidos envolvidos no sistema imunológico. A ativação do recetor CB2 condiciona a diminuição de libertação de citocinas pró-inflamatórias e consequentemente, provoca redução da inflamação e da hiperalgesia.^{22,44,45}

Apesar de intensamente estudados, os mecanismos de analgesia envolvidos permanecem pouco claros. A distribuição dos recetores canabinóides na região fronto-límbica sugere que os canabinóides podem atuar preferencialmente no aspeto afetivo da experiência de dor, sendo que a administração de cânabís se correlaciona com a atividade da amígdala direita.⁴⁶ Os resultados de

uma meta-análise envolvendo 442 participantes corrobora esta informação. Concluiu que os canabinóides produzem um pequeno aumento no limiar da dor, mas não reduzem a intensidade da dor que já está a ser experienciada. No entanto, fazem com que a dor seja menos desagradável e melhor tolerada, sugerindo que ação ao nível da dor ocorre principalmente a partir da influência no processo afetivo subjacente.⁴⁷

2 | MÉTODOS

Foi conduzida uma pesquisa extensiva na plataforma eletrónica PubMed com uso de termos *Medical Subjective Heading* (MeSH) de forma a identificar artigos científicos, particularmente, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados randomizados, focados no uso medicinal de canábis e canabinóides no tratamento da dor crónica não oncológica quanto à sua eficácia, segurança e tolerabilidade. A pesquisa foi conduzida entre setembro de 2020 e abril de 2021 usando como palavras-chave: *cannab**, *medical cannabis*, *medical marijuana*, *chronic pain*. A palavra-chave *cannab** permite englobar termos relevantes como *canábis*, *cannabinoid* e *canabidiol*. Foi identificado um total de 1445 resultados. Bibliografia relevante referenciada pelos artigos selecionados foi pesquisada manualmente e incluída.

3 | RESULTADOS

3.1 | Eficácia Analgésica

Dada a expansão da legalização e disponibilidade de terapias à base de canábis a nível mundial, a aplicabilidade como analgésico tem sido amplamente alvo de interesse público e científico, resultando numa extensa investigação.

No coorte prospetivo de 2020 de Aviram *et al*, foram seguidos durante 12 meses, 1045 indivíduos com dor crónica a recorrer à toma de canábis medicinal. Os indivíduos foram inquiridos no início do tratamento e após 1 mês (829), 3 meses (656), 6 meses (595), 9 meses (595) e 12 meses (551). Com o tratamento, os parâmetros relacionados com a dor sofreram melhoria em todos os momentos de *follow-up*, comparativamente com os reportados inicialmente. Após 12 meses de uso de canábis medicinal, foi reportada uma redução de intensidade da dor média semanal de 20%, de 8 para 6 (OR -1.97; IC 95% = -2.13 a -1.81), redução da intensidade de dor mínima de 33%, 6 para 3 (OR -1.88; IC 95% = -2.08 a -1.67) e redução da intensidade máxima de dor de 21%, 9 para 8 (OR -1.36; IC 95% = -1.52 a -1.21). O *score* no questionário SF-MPQ (*Short-form McGill Pain Questionnaire*) teve uma redução de 23%, de 28 para 20 (OR -8.27; IC 95% = -9.03 a -7.52), com diminuição de 33% relativamente aos parâmetros relacionados com os componentes afetivos da dor e de 21% quanto aos componentes sensoriais. Aos 12 meses, 43% dos pacientes que estavam a usar medicação analgésica previamente ao uso de canábis medicinal tinham cessado o consumo. O mesmo ocorreu para 24% dos que estavam a usar fármacos opióides fracos e para 20% a usar opióides fortes. Foram encontradas melhorias significativas quanto à incapacidade (redução de 19%), qualidade de vida (aumento de 25%), ansiedade (redução de 40%), severidade de depressão (redução de 32%) e diminuição de 33% de distúrbios sono.⁴⁸

Resultados promissores semelhantes foram obtidos por outros estudos observacionais. Contudo, é necessário perceber se estes resultados são apoiados por dados obtidos em estudos que forneçam uma evidência forte, e menos condicionada por possível viés.

Os resultados dos artigos referenciados podem ser consultados na **TABELA II**.

3.1.1 | Dor crónica não oncológica

Na revisão sistemática de 2011 de Lynch *et al.*, foram incluídos 18 ensaios clínicos que incluíam indivíduos com dor crónica neuropática, fibromialgia, artrite reumatóide e dor crónica

mista. Destes, quinze demonstraram a existência de uma eficácia analgésica modesta produzida pelos agentes canabinóides em estudo (canábis, extratos de canábis medicinal e nabilona).⁴⁹ Em 2015 a atualização deste estudo teve como base 11 novos ensaios clínicos, sendo que os resultados quanto à eficácia foram consistentes com os obtidos previamente.⁵⁰ Estas revisões não contemplaram análise estatística dos resultados dos estudos incluídos, mas posteriormente foram publicadas várias meta-análises na área.

A primeira meta-análise publicada sobre o tema foi a de Whiting et al., em 2015. Foram analisados 28 ensaios clínicos randomizados e controlados, correspondendo a um total de 2454 participantes com dor crónica devido a patologia neuropática, musculoesquelética, fibromialgia, e artrite reumatóide. A duração dos ensaios variou entre 4 horas e 14 semanas. A maioria dos resultados dos ensaios clínicos incluídos sugeriam uma melhoria da dor associada aos canabinóides, embora não significativa. A análise dos resultados concluiu que o uso de canabinóides estava associado a um maior número de pacientes a reportar uma diminuição da dor superior a 30%, comparativamente com o placebo (37% vs. 31%; OR: 1.41 [IC 95%]). O nabiximol foi o produto associado a maior redução na escala numérica da dor (EN), e com o qual houve uma maior proporção de pacientes a reportar melhoria. No entanto, não se correlacionou com uma melhoria substancial na qualidade de vida. Os autores concluíram que existe uma evidência de qualidade moderada que suporta o uso de canabinóides no tratamento da dor crónica.⁵¹

Em 2017 foi publicada a meta-análise de Aviram et al., que incluiu 24 ensaios clínicos controlados e randomizados, correspondendo a 1334 participantes. Foram incluídas várias etiologias de dor crónica, com predominância da dor neuropática. Neste estudo foi reportada uma eficácia analgésica dos canabinóides superior à do placebo, (SMD Hedges's g -0.39 (-0.49 a -0.29)), embora nem todos os artigos integrados no estudo tenham tido resultados concordantes. Foi conduzida uma análise separada para a dor de origem neuropática, não tendo sido obtidas diferenças significativas (-0.39, SMD Hedge's g (-0.48 a -0.27)). A via de administração por inalação foi a que produziu um efeito mais marcado (-0.50 SMD Hedge's g (-0.69 a -0.32)) e mais rapidamente, com início de ação após aproximadamente sete minutos. Foi concluído no artigo que existe evidência limitada que sugere efeito positivo moderado, sendo a via inalatória a que resulta em maior benefício.⁵²

A meta-análise de Stockings et al, de 2018, analisou 47 ensaios clínicos e 57 estudos observacionais, correspondendo a 9958 participantes. Foi encontrada uma maior redução da intensidade da dor com canabinóides, comparativamente com placebo, embora muito modesta, calculada pelos autores como o equivalente a uma redução de 2.9 numa escala de 0 a 100. Uma

redução de dor de 30% foi reportada em 29% dos indivíduos a tomar canabinóides, comparativamente com 25,9% no grupo do placebo. A redução da dor na ordem dos 50% foi obtida em proporção semelhante nos dois grupos. Dos canabinóides analisados, os que produziram um efeito mais proeminente foram o nabiximol e o extrato de THC. Os dados sugeriram a existência de efeito analgésico para a dor neuropática e para a artrite reumatóide, no entanto, estes resultados são baseados apenas num ensaio com uma pequena amostra e de curta duração. Existiu uma melhoria na qualidade do sono, nomeadamente com o uso do nabiximol, mas com baixa evidência. Não foram encontradas melhorias na função física, qualidade de vida, sintomas de ansiedade ou depressão. Os autores concluíram que existe uma evidência moderada de redução da dor com canabinóides, no entanto, a redução da intensidade da dor foi maior em estudos com menor duração, e significativamente inferior quanto maior a duração do estudo, podendo traduzir tanto a existência de viés pelos curtos períodos de estudo, tanto a possibilidade de que a eficácia diminui a longo prazo.⁵³

O estudo de Yanes et al., de 2019, inclui 25 ensaios clínicos, 2248 participantes, com várias condições de dor crónica. Foi descrita uma associação entre a administração de canabinóides e um efeito analgésico moderado a elevado, ressalvando, no entanto, a heterogeneidade dos efeitos obtidos nos estudos incluídos. Concluiu que a administração de canabinóides está associada a uma redução da dor superior ao placebo, sugerindo que estes poderão ter lugar como terapia de substituição ou como adjuvantes.⁵⁴

Recentemente, em 2020, foi publicada a meta-análise de Johal et al., com 36 ensaios clínicos e 4006 participantes. O estudo descreveu a existência de uma melhoria da dor com o tratamento com canabinóides, comparativamente com o placebo (-0.63; (-0.85 a -0.42)), mais pronunciada nas primeiras duas semanas de tratamento (-0.54) e que se mantinha até aos 2 meses (-0.68; IC 95% (-0.96 a -0.40)), mas com declínio a partir dos 6 meses (-0.43; IC 95% (-0.75 a -0.10)). Relativamente à via de administração, as formulações orais tiveram um efeito analgésico superior comparativamente às vias inalatória e oral. Foi obtido efeito analgésico significativo em doentes com dor neuropática decorrente de esclerose múltipla, neuropatia sensorial do VIH, pós-cirúrgica, pós-traumática, neuropatia diabética, esclerose lateral amiotrófica, fibromialgia e distonia cervical. Não foi obtida analgesia significativa em doentes com artrite reumatóide. O artigo conclui que existe evidencia de qualidade moderada de que existe um efeito analgésico ligeiro com o uso de canabinóides em DCNO até 6 meses de tratamento.⁵⁵

A meta-análise de Wong et al., de 2020, incluiu 43 ensaios que comparavam a terapia com canabinóides com o placebo. Desses, 38 foram elegíveis para meta-análise. Foi encontrada uma

redução significativa na EN da dor de -0.63 ($p < 0.001$). Já a análise de 5 ensaios que comparavam o tratamento *standard* com o tratamento com canabinóides, mostrou que a terapia com canabinóides não tinha efeito analgésico superior, comparativamente com o *standard* (diferença de -0.14 ($p < 0.001$)). A partir de meta-regressão foi comparada quantitativamente a eficácia relativa entre a dor neuropática e não neuropática, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre ambas. Foram analisados 43 artigos que abordavam a via de administração. A via de administração inalatória obteve uma redução da dor significativa de -0.97 ($p < 0.001$), sem diferença significativa entre a forma vaporizada e a fumada. Treze de dezanove artigos relativos à administração oral e oito de dezasseis relativos a *spray* oral, mostraram redução significativa da dor de -0.85 ($p < 0.001$) e -0.45 ($p < 0.001$), respetivamente. Não existiram diferenças no efeito entre o uso de extratos orais de cânabis, dronabinol e nabilona. Os autores concluíram que a eficácia dos canabinóides é semelhante na dor crónica neuropática e não neuropática, com um nível de evidência moderado.⁵⁶

3.1.1.1 | Fibromialgia

A fibromialgia é uma etiologia idiopática comum de dor crónica, com uma prevalência mundial estimada de 2.7%.⁵⁷ Associa-se a dor difusa, rigidez, fadiga, distúrbios do sono, podendo ainda provocar distúrbios cognitivos.⁵⁸ Ao ser uma doença sem tratamento definitivo ou modificador de doença, a sua gestão passa sobretudo por analgesia associada a medidas não farmacológicas.^{59,60}

Os resultados de um ensaio clínico randomizado e controlado de 4 semanas, com 40 participantes foram compatíveis com redução da dor decorrente de fibromialgia de -2.04 na EVA, a partir do uso de nabilona.⁶¹ No entanto, estes dados não foram corroborados pelo estudo seguinte na área, de Ware et al., que não encontrou diferenças significativas entre o grupo a receber nabilona e o controlo.⁶²

Posteriormente, em 2016, a revisão sistemática de 2016 de Walitt et al., reanalisou os resultados obtidos nestes estudos, não tendo encontrado diferenças significativas entre a nabilona e o placebo quanto ao alívio da dor, fadiga e depressão. Por outro lado, a nabilona mostrou eficácia superior à amitriptilina na melhoria da qualidade do sono, nestes doentes. O artigo concluiu que não existia evidência que suportasse o uso de nabilona para diminuição dos sintomas álgicos de fibromialgia.⁶³

Após a publicação da revisão sistemática de Walitt et al., foi conduzido um ensaio clínico que testou o efeito analgésico provocado por quatro variedades de canábis inalada, com composições que variavam entre <1-22% THC e <1-9% CBD. Nenhum dos tratamentos teve um efeito superior ao placebo na redução dos *scores* de dor, tendo sido a variedade contendo 6.3% THC: 8% CBD a que produziu maior efeito.⁶⁴

3.1.1.2 | Osteoartrite

É descrito na literatura científica que nos tecidos sinoviais de doentes com osteoartrite são expressos recetores CB1 e CB2 e presentes AEA e 2-AG. Estes aspetos são particularmente importantes, uma vez que o mesmo não acontece em indivíduos saudáveis, levantando a hipótese de que os canabinóides possam ter papel benéfico nestas patologias.⁶⁵

Embora o tratamento com canabinóides se possa revelar promissor nestes doentes, existe apenas um ensaio clínico publicado referente ao tema. O ensaio utilizou o PF-04457845, um potente inibidor da FAAH, numa amostra de 74 doentes com osteoartrite. Apesar de ter ocorrido aumento dos níveis de AEA, não se verificou efeito analgésico significativo, contrariamente aos resultados obtidos em modelos animais.^{66,67}

Neste âmbito, está a ser conduzido o estudo “*Profile Investigation of Vapourized Cannabis in Patients With Osteoarthritis of the Knee*” (CAPRI)” que se encontra em fase 2. Consiste num teste do uso de canábis vaporizado contendo várias concentrações de THC e CBD em 40 doentes com osteoartrite do joelho.⁶⁸ O estudo “*Maximizing Analgesia to Reduce Pain Sensitivity in Chronic Knee Osteoarthritis Pain Patients*”, está a testar a combinação de canabinóides, opióides e benzodiazepinas no alívio da dor em 80 participantes com osteoartrite do joelho.⁶⁹

3.1.1.3 | Artrite Reumatóide

Os canabinóides revelam-se promissores na artrite reumatóide após terem sido feitas descobertas semelhantes às na osteoartrite. Ou seja, em pessoas com AR são expressos recetores canabinóides a nível sinovial.⁶⁵ Sabe-se que *in vitro*, os canabinóides provocam uma diminuição da produção de mediadores inflamatórios.⁷⁰ Em modelos de artrite induzida por colagénio a administração de canabinóides teve um efeito anti-inflamatório eficaz e a ativação dos recetores CB2 associou-se a redução de destruição articular.^{71,72}

Um estudo de 5 semanas de duração avaliou a eficácia analgésica do nabiximol em 58 doentes com artrite reumatóide. Comparativamente com placebo, houve melhoria da dor em movimento (-0.95 (IC 95%: -1.83; -0.02)), dor em repouso (-1.04 (IC 95%: -1.90; -0.18) e qualidade do sono (-1.17 (IC 95%: -2.20; -0.14)). Houve ainda melhoria da atividade da doença (-0.76 (IC 95%: -1.23, -0.28)), avaliado a partir do DAS-28. Não foram registados quaisquer efeitos quanto à redução da rigidez articular.⁷³ Apesar dos resultados animadores, uma análise sistemática classificou este ensaio como contendo um elevado risco de viés.⁷⁴

3.1.1.4 | Dor musculoesquelética

As doenças musculoesqueléticas e reumáticas estão entre as doenças mais prevalentes nos países desenvolvidos. Associam-se a uma grande incapacidade e implicam um consumo elevado de recursos sociais e de saúde.⁷⁵ Estima-se que a prevalência de dor lombar na população portuguesa adulta seja de cerca de 26.4%.⁷⁶ A gestão da dor lombar é feita recorrendo sobretudo a medicação crónica com AINEs e opióides, associados a um risco significativo de efeitos adversos graves, pelo que existe um grande interesse em novas formas analgésicas.⁷⁷ Apesar do potencial terapêutico dos canabinóides neste área, nomeadamente na lombalgia, a investigação tem sido escassa.⁷⁸

Um ensaio clínico conduzido por Pinsger, et al., em 2006, testou a eficácia da nabilona associada à terapia convencional com AINEs e opióides, em doentes com dor crónica musculoesquelética cervical, torácica ou lombar, refratária à medicação analgésica. O estudo foi conduzido durante 8 semanas, com 30 participantes. As doses de nabilona variaram entre 0.25 e 1mg/dia. Os resultados revelaram uma diminuição média da intensidade da dor em 0.9 (0.0 – 2.0), com a nabilona, comparativamente com 0.5 (0.0 – 1.7) com o placebo. Foi reportada ainda melhoria quanto à qualidade de vida com a nabilona.⁷⁹

3.1.1.5 | Disfunção Temporomandibular

Um ensaio de 2019, realizado por Nitecka-Buchta et al., com 60 participantes com dor miofascial provocada por disfunção temporomandibular, testou a eficácia do tratamento com uma formulação tópica de CBD. No estudo foi realizada a aplicação transdérmica da formulação de CBD 7.3% (66.97mg CBD/mL) durante 2 semanas. O tratamento mostrou-se associado a uma significativa diminuição da atividade eletromiográfica, bem como a diminuição da intensidade de dor média de 5.6 para 1.67 na EN da dor, correspondendo a uma redução de 70.2%,

comparativamente com uma redução de 9.81% no grupo de controlo. Não foram relatados quaisquer efeitos adversos.⁸⁰ Estes resultados foram de encontro aos obtidos em modelos animais, que sugeriam que a aplicação periférica dos fitocanabinóides CBD e CBN poderia estar associada a alívio analgésico em casos de dor muscular crónica, como distúrbios temporomandibulares.⁸¹

3.1.1.6 | Cefaleia

A cefaleia é um problema de saúde com uma prevalência mundial estimada de cerca de 10%, com um impacto negativo a nível social, económico e funcional.⁸² Em 2015 foi descrita como sendo a segunda causa neurológica com maior carga global de doença.⁸³ O THC interage com o sistema endocanabinóides de forma semelhante à AEA, que atua em dois mecanismos envolvidos na cefaleia: inibe a vasodilatação dos vasos sanguíneos durais e diminui a libertação do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina dos neurónios trigeminais.⁸⁴ O facto de que estudos clínicos observacionais mostram que os níveis de AEA estão reduzidos em doentes com cefaleias crónicas, apoia a existência de uma interação entre o sistema endocanabinóide e a suscetibilidade a cefaleias.⁸⁵

Os doentes com cefaleias que usam canábis para analgesia reportam uma diminuição de 3.6 (EN) na intensidade da dor, diminuição da frequência média das crises de 10.4 para 4.6 cefaleias por mês e diminuição substancial do recurso a medicação analgésica.⁸⁶⁻⁸⁸

O único estudo clínico existente na área é um ensaio clínico randomizado duplamente cego, no qual foi feito um seguimento de 8 semanas de 27 pacientes com uso excessivo de medicação analgésica devido a cefaleia refratária (53% a fazer combinações medicamentosas, 37% a recorrer à toma de triptanos e 30% a recorrer à toma de AINEs). Foi testada a eficácia do uso de nabilona 0.5mg/dia comparativamente com ibuprofeno 400mg. A nabilona teve um efeito superior ao ibuprofeno na redução da toma diária de analgésicos (basal: 2.1 ± 1.4 ; nabilona: 0.89 ± 0.5 ; ibuprofeno: 1.34 ± 0.9), intensidade da dor (basal: 7.9 ± 1.6 ; nabilona: 5.7 ± 1.9 ; ibuprofeno: 6.6 ± 2.2) e necessidade medicamentosa (basal: 15.9 ± 6.3 ; nabilona: 9.2 ± 5.9 ; ibuprofeno: 13.8 ± 6.6). Os indicadores da qualidade de vida melhoraram apenas no grupo a tomar nabilona.⁸⁹ Apesar dos resultados obtidos serem favoráveis, poderão ser enviesados, uma vez que uma proporção considerável dos participantes apresentava cefaleia refratária ao uso de AINEs, e o controlo usado no estudo foi um fármaco pertencente a este grupo.

3.1.1.7 | Dor Visceral

Relativamente à dor visceral provocada por doença inflamatória intestinal, foi publicada uma meta-análise em 2020, que incluiu 5 ensaios clínicos controlados e randomizados e 15 estudos não randomizados, correspondendo a 146 participantes. O estudo concluiu que os canabinóides apesar de não se terem mostrado eficazes na indução de remissão da doença ou na redução dos marcadores inflamatórios, relacionaram-se com uma melhoria nos sintomas associados à doença, nomeadamente da dor abdominal, bem-estar, náuseas, diarreia e apetite.⁹⁰ Estas conclusões vão de encontro às de uma revisão sistemática de 2016.⁹¹

Quanto ao uso de canabinóides em dor abdominal por outros motivos que não a doença inflamatória intestinal, apenas existe um ensaio clínico publicado em 2016 por Vries, et al., conduzido durante 8 semanas em 30 participantes com dor abdominal crónica pós-cirúrgica ou devido a pancreatite crónica. Os autores concluíram que o THC não reduziu a dor experienciada pelos doentes. Não existiram diferenças significativas entre a administração de THC e placebo quanto à redução da dor, independentemente da etiologia (diminuição de 1.6 (40%) com o THC e de 1.9 (37%) com o placebo). Não existiram diferenças significativas relativamente aos *outcomes* secundários – ansiedade, depressão, qualidade de vida e satisfação com o tratamento.⁹²

3.1.1.8 | Dor crónica neuropática

Nas *guidelines* emitidas pela *Canadian Society of Pain* em 2014, relativamente ao tratamento da dor neuropática, os canabinóides, que anteriormente eram recomendados como tratamento de quarta linha, passaram a terceira linha.⁹³ No ano seguinte, o *Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain* (NeuPSIG) conduziu uma análise com o objetivo de avaliar a evidência quanto às novas formas de farmacoterapia disponíveis para o tratamento de dor neuropática. Os autores emitiram uma recomendação fraca contra o uso de canabinóides na dor neuropática.⁹⁴ Posteriormente, a investigação na área teve grande crescimento, resultando num aumento substancial da literatura científica disponível.

A meta-análise de 2015 de Andreae et al., incluiu cinco ensaios clínicos (178 participantes), todos com uso de cânabis inalada, dois dos quais referentes a dor neuropática relacionada com a infeção por VIH e três relativos a dor neuropática secundária a lesão medular, diabetes *mellitus* e síndrome da dor regional complexa. Foi considerada uma resposta clinicamente significativa uma redução de, pelo menos, 30% na intensidade da dor. O estudo reportou redução da intensidade da dor com cânabis inalada (OR 3.20 [IC 95%: 1.59, 7.24]), com efeito dose dependente diretamente

relacionado com a concentração de THC. Os autores concluíram que a canábis inalada provoca redução da dor crónica neuropática, a curto prazo, em 1 em cada 5 a 6 doentes tratados. O efeito foi homogéneo entre os estudos incluídos, pelo que os autores inferem que a eficácia analgésica seja uniforme entre as etiologias incluídas. Apesar dos efeitos animadores, os autores apontam para a necessidade dos resultados serem confirmados por ensaios com tempos de seguimento superiores, uma vez que a duração máxima dos estudos incluídos foi apenas de duas semanas.⁹⁵

A análise de 2016 de Petzke et al., incluiu 15 ECR (1619 participantes), com durações entre 2 e 15 semanas. Destes, 13 foram elegíveis para meta-análise. Dez dos estudos usaram nabiximol, dois usaram nabilona, dois usaram canábis medicinal e um dronabinol. Os resultados mostraram uma superioridade dos canabinóides relativamente ao placebo na redução da intensidade da dor, com uma diferença média de -0.10 (95% CI: -0.20 - 0.00), com número necessário tratar para tratar, para atingir uma analgesia de pelo menos 30%, de 14 (IC 95%: 8-45). Não existiram diferenças significativas entre os canabinóides e o placebo quanto a atingir uma diminuição da intensidade de dor superior ou igual a 50% e quanto a melhoria na qualidade de vida. Os autores concluíram que as terapêuticas baseadas em canábis e canabinóides são marginalmente superiores ao placebo em termos de eficácia, e que poderão ser considerados em pacientes selecionados com dor neuropática, após falha das terapias de primeira e segunda linha.⁹⁶

A análise de 2017 de Nugent et al., incluiu 11 ECRs (1034 participantes) que testaram o efeito de canábis inalada, dronabinol, nabiximol e nabilona, em diversas etiologias de dor neuropática. Desses, 9 foram elegíveis para meta-análise, que revelou que a administração de canabinóides estava associada a um risco relativo de melhoria analgésica de pelo menos 30%, de 1.43 (IC 95%: 1.16-1.88). Os autores concluem que a evidência, embora limitada, sugere que os canabinóides possam ter um papel benéfico na dor neuropática.⁹⁷

A meta-análise de Meng, et al., de 2017, analisou 11 ECRs (1219 participantes), nos quais foram adicionados canabinóides à terapêutica convencional (farmacoterapia e fisioterapia). Dos 11 ensaios incluídos, 6 mostraram superioridade analgésica dos canabinóides, comparativamente com o placebo. A meta-análise dos resultados revelou uma melhoria significativa, mas clinicamente ligeira (-0.65 (EN); IC 95%: -1.06 a -0.23), com fraco grau de recomendação.⁹⁸ Os autores concluíram ainda que, dos canabinóides estudados (nabiximol, dronabinola e nabilona), apenas os dois primeiros conferiram efeito analgésico.⁹⁸

Uma revisão de 2018 incluiu 16 ensaios com duração superior a 2 semanas, envolvendo 1750 indivíduos. Os ensaios incluídos compararam nabiximol, nabilona, canábis inalada e dronabinol, com placebo (15 ensaios) e dihidrocodeína (1 ensaio). A classificação da qualidade dos

artigos incluídos foi baixa em dois, moderada em 12 e alta em dois. Nove estudos continham elevado risco de viés pelo reduzido tamanho da amostra. O tratamento com canábis e canabinóides mostrou-se mais eficaz que o placebo a proporcionar uma analgesia superior ou igual a 50% (21% vs. 17%). Também foi superior ao placebo quanto a atingir uma melhoria de 30% (39% com os canabinóides vs. 33% com o placebo). No entanto, as diferenças entre os resultados das terapias à base de canábis e do placebo não foram estatisticamente significativas, não tendo mostrado benefício clínico relevante. O número necessário para tratar calculado foi de 20 (para analgesia superior ou igual a 50%) e de 11 (para analgesia superior ou igual a 30%). Para obter uma analgesia igual ou superior a 30%, o número necessário para causar dano calculado foi de 10, e para igual ou superior a 50%, foi de 25. O *Improvement in Patient Global Impression of Change* (PGIC) foi de 26%, comparativamente com 21% no grupo de controlo. Os autores concluem que os potenciais benefícios destas substâncias podem ser superiores aos potenciais danos mas que não existe evidência robusta quanto ao uso de canabinóides em dor crónica neuropática.⁹⁹

Na meta-análise de Wong et al., publicada em 2020, foram usados 25 estudos (3444 participantes), que incluíam como etiologias da dor, esclerose múltipla, avulsão do plexo braquial, neuropatia por VIH, dor central por lesão da medula espinhal, neuropatia diabética e neuropatia pós-traumática. Os resultados apontaram para uma redução da dor em cerca de -0.74 ($p < 0.001$), com a administração de canabinóides. Dentro das etiologias de dor neuropática, a esclerose múltipla (EM) foi a mais frequentemente estudada, tendo sido elegíveis 14 ensaios para meta-análise, que mostrou uma redução de -0.67 ($p < 0.001$), com o uso de canabinóides. Quanto aos resultados da utilização de canabinóides em dor neuropática por outras condições, excluindo EM, mostraram uma redução de -0.80 ($p < 0.001$). Os autores concluem que existe evidência moderada de que os canabinóides produzem um efeito analgésico ligeiro, mas significativo na dor neuropática, incluindo na EM.⁵⁶

Os resultados dos artigos referenciados podem ser consultados na **TABELA III**.

3.2 | Canabinóides como poupadores de opióides

A crise dos opióides registada em alguns países, suscitou particular interesse no potencial terapêuticos dos canabinóides no âmbito do tratamento da dor crónica. Esta não é a realidade de Portugal, onde se estima que apenas 4.24% da população com dor crónica não oncológica esteja medicada com opióides.³ Foi demonstrada uma interação intrincada entre recetores canabinóides e opióides no que concerne à modulação da dor, o que levanta a possibilidade de sinergismo terapêutico entre fármacos e consequente aumento da eficácia analgésica e mitigação de efeitos laterais dose-dependentes.¹¹

Estados onde foram aprovadas leis quanto ao uso de canábis medicinal tiveram uma diminuição anual de 14.4% de prescrição de opióides,¹⁰⁰ bem como diminuição de hospitalizações e mortalidade relacionadas com o uso dos mesmos.^{101,102} Um estudo prospetivo mostrou que a toma de canábis diária (6%-14% THC, 0.2%-2.8% CBD) durante 6 meses se associou a descontinuação de fármacos opióides em 44% dos indivíduos.¹⁰³ Foram obtidos resultados semelhantes num estudo posterior, no qual aos 12 meses de seguimento, 24% dos indivíduos que recorriam a fármacos opióides fracos e 20% a opióides fortes, cessaram a medicação.⁴⁸ Pelo contrário, foram obtidos resultados disparees em outro estudo idêntico com 1514 participantes seguidos ao longo de quatro anos, no qual o uso de canábis não se relacionou com redução na prescrição ou descontinuação de fármacos opióide.¹⁰⁴

Uma meta-análise de estudos pré-clínicos indica que a dose média efetiva de morfina quando administrada combinada com THC é 3.6 vezes inferior à dose quando administrada em monoterapia. Para a codeína, estima-se que a dose seja 9.5 vezes inferior. Por outro lado, ensaios clínicos controlados com amostras superiores, mostram que raramente são obtidas diminuições nas doses de opióides. Embora os efeitos descritos por estudos pré-clínicos sejam promissores, não são corroborados por estudos que providenciam um maior grau de evidência.¹⁰⁵ Assim, não existe evidência científica robusta que suporte o uso de canábis neste sentido.

3.3 | Segurança e Efeitos Adversos

A ideia difundida de que a canábis por ser uma planta é inofensiva e desprovida de potenciais danos não é verdadeira. À semelhança de qualquer substância usada para fins medicinais, a necessidade de estabelecer qual a segurança no uso de canabinóides é imperativa. Apesar dos efeitos adversos associados ao uso de canábis e canabinóides serem mais frequentemente ligeiros, a sua ocorrência é comum mesmo quando administradas baixas doses, por curtos períodos.¹⁰⁶ Ainda assim, a ocorrência de eventos severos não é desprezível.¹⁰⁷

Nas revisões sistemáticas e ensaios clínicos incluídos, os efeitos adversos mais frequentemente relatados com o uso de canábis e canabinóides ocorreram a nível do SNC e sistema gastrointestinal. Os mais comuns foram fadiga, tontura, sonolência, desorientação, confusão, xerostomia e náuseas. Em geral, foram efeitos transitórios, geralmente bem tolerados,^{49–53,55,56,63,79,92} e atenuados ao longo do tempo.⁹⁸ Os efeitos adversos experienciados foram semelhantes, independentemente do tipo de canabinóide^{51,56} e do modo de administração.⁵¹ Embora a grande parte dos efeitos adversos reportados terem sido descritos como ligeiros e geralmente bem tolerados, a ocorrência dos mesmos foi sistematicamente um dos principais motivos que motivaram os participantes a abandonar os ensaios clínicos.⁵¹ Os doentes sob prescrição com canabinóides têm um risco 2.33 vezes superior de experienciar efeitos adversos e risco de desistência duas vezes superior ao grupo do placebo.⁵³ Efeitos adversos severos são raros, sendo os mais comuns a ocorrência de confusão, alucinação, paranóia e sintomatologia psicótica. A maioria dos estudos descreve a inexistência de risco aumentado de efeitos adversos severos com a administração destas terapias.^{55,56} Não foram encontrados ensaios que avaliassem o desenvolvimento de dependência ou uso abusivo de canábis e canabinóides.^{51,56}

O estudo COMPASS foi conduzido no sentido de avaliar a segurança do uso de canábis fumada em indivíduos com DCNO, a partir do seguimento de 431 participantes durante 12 meses. O uso de canábis não se associou a risco acrescido de ocorrência de efeitos adversos severos. A canábis relacionou-se com um risco aumento de efeitos adversos não severos, ligeiros a moderados. Os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência, alteração da memória, tosse, náusea, tontura, humor eufórico, hiperidrose e paranóia.¹⁰⁸ Os efeitos adversos neurocognitivos (sedação, dificuldade de concentração e afetação da memória) estão na dependência da concentração de THC.¹⁰⁶ Apesar de doses aumentadas de canábis não se associaram a risco aumentado de ocorrência efeitos adversos, severos ou não,¹⁰⁸ a intensidade dos mesmos parece ser dose-dependente.^{95,109}

Uma meta-análise calculou o risco de eventos adversos relacionados com o uso de canábis medicinal. Relativamente a distúrbios do humor, foi descrito risco de euforia e disforia de, respetivamente OR 4.11 e 2.56. Eventos relacionados com alteração da percepção, como visão turva, alucinações visuais, tinnitus, desorientação, confusão, dissociação, psicose aguda apresentaram um OR de 4.51. Para eventos com afetação de funções motoras, como distúrbios da fala e ataxia, OR 3.93. Alteração da função cognitiva, como alteração da memória e distúrbios da atenção, apresentaram um OR 4.46.¹⁰⁷ O uso de canábis não se parece associar a efeitos residuais a nível das funções cognitivas, após um período de abstinência.¹¹⁰

Em 2020 foi publicado um estudo focado na segurança das terapias baseadas em canábis e canabinóides em doentes com DCNO, tendo incluído os efeitos adversos reportados em 43 ensaios clínicos (4436 participantes). O estudo apresentou uma lista compreensiva dos efeitos adversos de acordo com o subtipo de intervenção e formulação, que se encontra sumariada na **TABELA IV**). Os efeitos adversos mais frequentes foram tontura, cefaleia, fadiga, sonolência, náusea, xerostomia, fraqueza muscular e euforia, cuja frequência diferiu de acordo com o tipo de intervenção. As intervenções que se associaram à ocorrência de efeitos adversos severos foram o dronabinol (19.1%), a combinação THC:CBD (4.4%) e o nabiximol (3.3%), tendo sido descrita uma frequência de 4.7% dos mesmos no placebo (consultar **TABELA V**). O estudo abordou ainda as desistências dos estudos relacionadas com a ocorrência de efeitos adversos. Quando comparando subtipos de intervenção e respetivos grupos de placebo, as frequências de desistências devido a efeitos adversos foram de 12.5% (0.0%) para a combinação de THC:CBD por via sublingual, 10% (9.1%) para canabinóides sintéticos, 9.4% (7.1%) para nabilona, 7.5% (3.1%) para nabiximol, 7.0% (2.8%) para cápsulas orais de THC:CBD, 6.4% (1.0%) para dronabinol, 2.3% (0.5%) para THC fumado e 0.0% para THC vaporizado.¹¹¹

As possíveis consequências do uso a longo prazo em contexto medicinal continuam desconhecidas, pela inexistência de estudos com seguimento suficientemente longo que permita fazer uma avaliação nesse sentido.¹⁰⁶ Apesar da extrapolação dos efeitos adversos relacionados com uso de canábis recreacional para o contexto de uso medicinal não ser o ideal, pode fornecer alguma informação pertinente neste cenário. A evidência científica sugere que o uso crónico provoque aumento do risco de tosse, expetoração e sibilos.¹¹² Quanto ao impacto na função pulmonar os resultados não são consensuais. Enquanto por um lado seja sugerido que a função pulmonar não é afetada pelo uso de baixas doses de canábis,¹¹³ achados discrepantes apontam para um aumento associado dos volumes pulmonares com consequente hiperinsuflação pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas de grande calibre.¹¹⁴ Existe evidência, de baixa qualidade, que sugere que não exista risco acrescido de cancro da cabeça e do pescoço (OR 1.02),¹¹⁵ bem como

de cancro pulmonar (OR 0.96),¹¹⁶ com o uso de canábis. Existe ainda evidência de baixa qualidade de que se associe a um ligeiro aumento do risco de tumores testiculares do tipo não seminoma (OR 1.36).¹¹⁷ Relativamente aos efeitos adversos psiquiátricos, foi descrito um risco acrescido de desenvolvimento de sintomas psicóticos dose-dependente (OR 3.90),^{118,119} exacerbação de sintomas maníacos em indivíduos com transtorno afetivo bipolar (OR 2.97)¹²⁰ e de transtorno depressivo, particularmente em consumidores de grandes quantidades de canábis (OR 1.62).¹²¹ É descrita a afetação de vários domínios cognitivos consequente ao consumo de canábis, sendo os resultados na área heterógenos. A longo prazo, o consumo crónico parece afetar globalmente as capacidades neurocognitivas, com predomínio na aprendizagem e memorização,¹²² sem efeito residual a nível cognitivo após 25 dias de abstinência.¹¹⁰ O uso de canábis durante a gravidez tem sido associado a piores *outcomes* materno-fetais, nomeadamente risco aumento de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, anemia materna, baixo peso ao nascimento e maior probabilidade de necessidade de cuidados intensivos neonatais (OR 2.02).^{123,124} Estudos observacionais na população geral sugerem ainda que o uso recreacional de canábis esteja associado a risco acrescido de acidentes de viação (OR 1.32).^{125,126} Os mitos quanto à inexistência de dependência provocada pela canábis permanecem disseminados. A literatura sugere que 10% dos usuários estejam em risco de desenvolver dependência, diretamente relacionada com a concentração de THC, encontrando-se contemplada no DSM-5.^{127,128} (Consultar **TABELA VI**)

DISCUSSÃO

Permanecem muitas incertezas relativamente à eficácia analgésica dos canabinóides no tratamento da dor crónica. Os artigos de análise de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises encontraram limitações e inconsistências relativamente aos resultados. Enquanto alguns estudos descrevem um efeito analgésico importante desta terapêutica,⁵⁴ a maioria sugere um benefício na redução da dor francamente ligeiro,^{49–52,55,56} questionando a sua relevância clínica.⁵³ Quanto ao tipo de intervenção, a administração de nabiximol foi a mais vezes associada a redução da dor,^{51,53} embora esta superioridade não se tenha verificado em todos os artigos.⁵⁶

O estudo específico do uso destas intervenções, isolado por etiologias de DCNO não neuropáticas é ainda muito escasso. Nestas patologias foram obtidos resultados positivos em modelos laboratoriais, que carecem de corroboração clínica. Na fibromialgia, foram descritos inicialmente resultados positivos,⁶¹ porém, os últimos dados sugerem ineficácia analgésica destas terapêuticas.^{62–64} Na osteoartrite e artrite reumatóide ainda não existem resultados clínicos suficientes que permitam serem deduzidas conclusões. Na disfunção temporomandibular, a aplicação transdérmica de extrato de CBD associou-se a melhoria significativa, sem efeitos laterais associados.⁸⁰ Também nas cefaleias foram encontrados resultados positivos com o uso de nabilona, não só quanto a diminuição da dor, mas também em melhoria de parâmetros de qualidade de vida.⁸⁹ Na doença inflamatória intestinal, estas substâncias parecem não ter impacto na remissão, mas associam-se a melhoria de sintomas, nomeadamente, a dor.^{90,91} Já outros tipos de dor visceral não aparentam beneficiar destas terapias.⁹² Sublinhe-se que estes resultados foram obtidos por um pequeno número de estudos, com um também reduzido número de participantes. É expectável que num futuro próximo estejam disponíveis estudos clínicos que permitam elucidar o papel destas terapêuticas neste campo.

A literatura disponível quanto ao uso de canábis e canabinóides em condições de dor neuropática é mais vasta, estando ainda assim presentes algumas ambiguidades. Os dados de vários estudos apontam para que a canábis e canabinóides sejam superiores ao placebo com diminuição da intensidade da dor igual ou superior a 30%.^{95–97,99} Ainda assim, o efeito provocado por estas substâncias é muitas vezes descrito como ligeiro a nível quantitativo^{56,96,98,99} e clínico.⁹⁸ As intervenções que nesta área mostraram benefício foram a canábis inalada, o nabiximol e a dronabilona. A nabilona não se associou a benefício.⁹⁸ De modo geral, o efeito benéfico obtido foi maioritariamente muito ligeiro, com relevância clínica diminuta e sem repercussões significativas na qualidade de vida dos doentes.⁹⁶

O efeito poupador de opióide dos canabinóides é altamente sugerido pelos dados obtidos em ensaios pré-clínicos, porém são obtidos resultados discordantes em estudos clínicos, onde raramente se verifica diminuição da dose de opióide com a administração de canábis.¹⁰⁵ Além disso, a segurança do uso simultâneo de opióides e canabinóides não é totalmente conhecida.¹²⁹ Portanto, perante os dados incongruentes realça-se a importância da condução de estudos de alta qualidade que identifiquem a relação direta entre o uso de opióides e de canábis, bem como a segurança farmacológica desta associação.

Os efeitos adversos decorrentes do uso de terapias com canábis e canabinóides, ainda que sejam maioritariamente de intensidade leve e bem tolerados, são comuns e ocorrem mesmo quando administradas baixas doses por curtos períodos.¹⁰⁶ São um dos principais motivos de desistência em estudos clínicos.⁵¹ Dentro dos mais frequentes, encontram-se fadiga, tontura, sonolência, desorientação, confusão, xerostomia e náusea. A canábis associou-se a risco de efeitos adversos ligeiros a moderados, de intensidade dose-dependente, sem risco acrescido de ocorrência de efeitos adversos severos.^{95,108,109} As alterações mais frequentemente experienciadas são a nível motor, cognitivo e perceptivo. Os efeitos a nível cognitivo, como alteração da memória, distúrbios da atenção, não parecem deixar efeitos residuais, após cessado o uso de canábis.¹¹⁰ A frequência e o tipo de efeito adverso parece diferir consoante o tipo de intervenção canabinóide.¹¹¹

Os efeitos adversos a longo prazo do uso regular destas terapias é desconhecido pela inexistência de estudos com seguimento suficiente.¹⁰⁶ Estudos que avaliam estes efeitos em contexto de uso recreacional de canábis apontam para que haja um aumento do risco de tumores testiculares do tipo não seminomatoso¹¹⁷ e de sintomas respiratórios como tosse, expectoração e sibilos,¹¹² não havendo consenso quanto ao risco de repercussões na função pulmonar.^{113,114} O conhecimento atual sugere não existir risco acrescido de cancro da cabeça e do pescoço ou de cancro pulmonar (OR 0.96).^{115,116} Estes dados, apesar de relevantes, são influenciados por inúmeros fatores confundidores, como o tabaco. A pertinência do assunto requer que sejam levados a cabo estudos de longa duração que excluam o viés do tabagismo de forma a esclarecer de forma mais clara e robusta a associação entre a canábis e o desenvolvimento de patologia respiratória, carcinoma da cabeça e pescoço, pulmonar, entre outros. A nível psiquiátrico associa-se a risco acrescido de desenvolvimento de sintomas psicóticos,^{118,119} indução de fase maníaca em pessoas com transtorno afetivo bipolar¹²⁰ e de transtorno depressivo.¹²¹ As capacidades cognitivas parecem ser globalmente afetadas, com predomínio na aprendizagem e memorização.¹²² O uso de canábis durante a gravidez deve ser desaconselhado pelo impacto negativo materno-fetal.^{123,124} Está descrito ainda risco aumento de acidentes de aviação relacionados com uso de canábis, bem como a um risco estimado de 10% de dependência.¹²⁵⁻¹²⁷

A *task force* da IASP (*International Association for the Study of Pain*) conduziu vários estudos no âmbito do uso de canábis e canabinóides para fins analgésicos, focados na eficácia, segurança e qualidade da evidência. Recentemente, foram publicados os resultados dos trabalhos elaborados, a partir dos quais a IASP emitiu a sua posição, desaconselhando o uso destes fármacos em contexto analgésico pela escassez de evidência científica robusta que apoie ou contraindique estas intervenções.¹³⁰ Também a EFIC (*European Pain Federation*), em 2018, concluiu que a evidência atual quanto ao uso destas terapias é insuficiente e que apenas devem ser consideradas por clínicos experientes, como parte de um tratamento englobado numa abordagem multidisciplinar, quando as terapias de primeira e segunda linha se mostraram ineficazes.¹⁴

Existem diferenças evidentes quanto aos resultados obtidos relativamente à eficácia analgésica entre estudos pré-clínicos e clínicos. Enquanto na literatura pré-clínica existe evidência substancial que suporta o papel da analgesia induzida por canábis e canabinóides, os resultados clínicos disponíveis atualmente providenciam uma evidência fraca a moderada, de qualidade baixa. Para além dos resultados dos ensaios clínicos serem sucessivamente antagónicos, quando são obtidos resultados positivos, a melhoria analgésica experienciada é ligeira, não atingindo frequentemente significado estatístico ou relevância clínica. Ademais, apresentam fortes limitações que põem em causa a sua validade – segundo o trabalho da IASP, os 36 ensaios clínicos analisados apresentavam risco de viés elevado ou incerto, pelo que todos os resultados foram considerados de baixa a muito baixa qualidade, para canábis, canabinóides e medicamentos à base de canábis.¹³¹

A evidência acerca da eficácia dos canabinóides na dor crónica não oncológica apresenta limitações a diversos níveis. Os tamanhos das amostras dos ensaios clínicos são frequentemente pequenos, ficando suscetíveis ao enviesamento dos resultados, que são usualmente mais favoráveis em estudos com menor número de participantes. A metodologia apresenta problemas de qualidade e a maioria dos estudos tem curta duração, em média de 8 semanas. Atendendo à condição crónica das patologias envolvidas, a curta duração dos estudos não permite uma avaliação apropriada do uso prolongado de canábis e canabinóides, tanto quanto à eficácia, como quanto à segurança e tolerabilidade.¹³²

Também as revisões sistemáticas apresentam problemas de qualidade. A análise de 57 revisões sistemáticas, revelou que 41 delas eram de muito baixa qualidade, e 8 de baixa qualidade.¹³³ Aqui surgem problemas primeiramente quanto à qualidade dos ensaios clínicos incluídos. Depois, frequentemente são analisados em conjunto estudos com distintas intervenções, doses, vias de administração, durações e condições clínicas. As intervenções com terapêuticas à base de canábis e canabinóides não são equivalentes, estando envolvidas particularidades em cada

uma delas. Agregar vários tipos de intervenção na mesma análise limita a relevância clínica dos resultados. A mesma crítica é aplicada no que toca a englobar intervenções com diferentes doses, vias de administração e duração. Existem importantes diferenças farmacocinéticas, com impacto a nível da absorção, metabolismo e distribuição, de acordo com a via de administração (p.e., oral vs. inalado), perfil (concentração de CBD e THC) e a fonte do canabinóide (p.e., fitocanabinóide vs. sintético). Deste modo, apesar destes estudos serem importantes e fornecerem informações preciosas, poderá não ser rigoroso generalizar resultados para todas as intervenções dentro da classe dos canabinóides, partindo de dados tão distintos. A inclusão de diferentes patologias causadoras de dor crónica na mesma análise não possibilita a inferência da aplicabilidade da intervenção relativamente a determinada condição dada a heterogeneidade das patologias subjacentes e respetivos mecanismos envolvidos. Assim, de modo a atingir conclusões mais precisas, intervenções particulares com estas substâncias e respetiva aplicabilidade a condições clínicas distintas, devem ser analisadas separadamente.

As limitações relativamente à segurança e tolerabilidade ocorrem sobretudo no que respeita à qualidade dos ensaios clínicos – frequentemente os efeitos adversos experienciados não são reportados nos ECR; a duração do seguimento não permite avaliar efeitos a longo prazo e a análise da relação dose-resposta é desprezada. Apesar da literatura disponível quanto aos efeitos adversos do uso de canábides ser vasta, é de baixa qualidade. Já quanto a intervenções com canabinóides, a literatura é muito escassa e também de baixa qualidade. Deste modo, a informação disponível atualmente não permite fornecer certezas quanto ao risco-benefício destas terapêuticas. Esta informação é de extrema importância de forma acautelar quanto a consequências deletérias a nível de saúde pública, à semelhança do que ocorreu com os opióides em alguns países. A maioria da evidência disponível, principalmente quanto aos efeitos adversos a longo prazo, é proveniente de estudos de consumo de canábides em contexto recreacional, não sendo assim estritamente representativa do mesmo em contexto medicinal. A integração dos dados disponíveis até à data numa perspetiva racional quanto ao risco-benefício do uso de canabinóides na gestão da dor é extremamente desafiante pela marcada heterogeneidade e inconsistência de resultados.¹³⁴ Como parte da *Task Force* do estudo de canábides e canabinóides da IASP, está a ser elaborada uma revisão da evidência disponível no que concerne à avaliação do risco-benefício destas terapias em contexto analgésico.¹³⁵

Em Portugal a prescrição de substâncias à base de canábides está autorizada para casos de dor crónica (associada a doenças oncológicas ou do sistema nervoso) em que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados (Decreto-Lei n.º 8/2019). Até recentemente, apenas o produto à base de canábides Sativex® estava aprovado

em Portugal. Em 2021 a empresa Tilray obteve autorização para comercialização de flores secas de canábis contendo 18% de THC e menos de 1% de CBD. Apesar de aprovados, a prescrição clínica destes produtos é restringida pela inexistência de normas orientadoras de prescrição e consequente desconhecimento de variáveis de grande importância, como doses a serem seguidas.

Dadas as incertezas quanto a estas substâncias, a decisão de prescrição destas substâncias deve ser cuidada e exclusiva a profissionais de saúde. Os possíveis efeitos benéficos e adversos que poderão ser experienciados com o uso destas terapias devem ser discutidos com os pacientes antes da prescrição, e posteriormente devem ser avaliados ao longo de todo o período em que sejam utilizadas.

CONCLUSÃO

Atualmente não existe evidência científica robusta que apoie o uso de qualquer terapia à base de canábis ou canabinóides como forma analgésica em casos de dor crónica não oncológica. Embora resultados obtidos em estudos pré-clínicos se tenham mostrado promissores, as incertezas levantadas pela evidência clínica não suportam o uso destas terapias como formas de analgesia, neste momento. Destaca-se por isso a necessidade da condução de estudos rigorosos que providenciem evidência de alta qualidade e que respondam às dúvidas vigentes. Com o número crescente de países a nível mundial a autorizar o uso de terapias baseadas em canábis no contexto de dor crónica, prevê-se que mais investigação nesse sentido seja levada a cabo. Espera-se por isso que num futuro próximo a quantidade e qualidade de evidência, bem como a experiência clínica relativamente à matéria, sejam enriquecidas.

Enquanto não são disponíveis dados de alta qualidade, profissionais de saúde e pacientes devem ser educados quanto à informação científica existente de forma a que estejam cientes dos potenciais efeitos terapêuticos e adversos e para que sejam adequadas as expectativas de forma realista. A decisão da prescrição destas terapias deve ser feita por profissionais de saúde especializados e os doentes devem ser acompanhados para que seja avaliada a adequação do tratamento.

Os dados disponíveis estão longe de serem unânimes e robustos. Assim sendo, ainda existe muito a ser pesquisado e descoberto sobre estas substâncias no que respeita a eficácia analgésica, segurança e tolerabilidade.

TABELAS

TABELA I | DEFINIÇÕES E TERMINOLOGIA

Legenda | CBD: canabidiol; FAAH: hidrolase amida de ácidos gordos; THC: tetra-hidrocanabinol

TERMO	DEFINIÇÃO	EXEMPLOS
Canábis; marijuana	A planta completa, partes ou materiais da planta (flor, resina e folhas)	<i>Cannabis sativa</i> ; haxixe
Canabinóide	Ligandos biologicamente ativos com afinidade para recetores canabinóides. Inclui fitocanabinóides (derivado natural da planta canábis), canabinóides sintéticos e semi-sintéticos	THC; CBD; CP55,940; WIN55,212-2; HU210
Fitocanabinóide	Canabinóide presente na planta canábis ou extraído de material da planta	THC; CBD
Endocanabinóide	Canabinóide endógeno com afinidade/atividade a nível dos recetores canabinóides	Anandamida; 2-araquidonoiglicerol
Canábis medicinal	Uso da planta canábis, materiais da planta ou extratos, de forma não processada, para fins medicinais	Bedrocan®; Bedrobinol®
Terapêuticas à base/derivados de canábis	Extratos regulamentados e aprovados de canábis medicinal com conteúdo de canabinóides definido e standardizado, particularmente de THC e CBD	Nabiximol (Sativex®); dronabinol (Marinol®); nabilona
Modeladores do sistema endocanabinóide	Agonistas/antagonistas seletivos sintéticos do sistema endocanabinóide, inibidores do catabolismo (ex. inibidores da FAAH) ou da recaptação de endocanabinóides	Antagonistas dos recetores canabinóides (AM251, SR144528, AM630); moduladores alostéricos negativos (PSNCBAM-1); inibidores DAGL (RHC80267) Inibidores da FAAH (PF-04457845, URB597); inibidores do transporte da anandamida (AM404, VDM11); inibidores da MGL (URB602); moduladores alostéricos positivos do recetor CB1 (ZCZ011, GAT211)

Revisto e adaptado de: Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain. 2018 Oct;22(9):1547–1564

TABELA II CANÁBIS E CANABINÓIDES NA DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA						
Legenda CBD: canabidiol; CM: canábis medicinal; CT-3: ácido ajulêmico; D: dia; DCNO: dor crônica não oncológica; ECR: ensaio clínico randomizado; EM: esclerose múltipla; EN: escala numérica; EO: estudo observacional; M: mês; ND: não descrito; NNb: number needed to benefit; NNH: number needed to harm; S: semana; SMD: standardized mean difference; THC: tetra-hidrocanabinol; OD: odds ratio						
AUTORES, DATA	TIPO DE ESTUDO	DURAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOME PRIMÁRIO	OUTCOMES SECUNDÁRIOS	AMOSTRA (artigos) AMOSTRA (participantes) RESUMO DOS RESULTADOS
Lynch et al., 2015	Revisão Sistemática	1D - 14S	Canábis; Nabilona; PF-04457845	Eficácia Analgésica	Efeitos adversos	Efeito analgésico significativo com canabinóides reportado em 7 de 11 ECR. Redução de 30% da dor superior com canabinóides (OR 1.41), comparativamente com placebo; Maior benefício com THC inalado (OR 3.43); Redução média da dor com nabiximol de -0.41.
Whiting et al., 2015	Revisão Sistemática e Meta-análise	1D - 14S	Canábis; CT-3; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol; THC	Redução de dor $\geq$ 30%	Efeitos adversos; Melhoria na qualidade de vida	2454
Aviram et al., 2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	Máx. 4S	Canábis; CBD; CT-3; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol; PF-04457845; THC	Eficácia Analgésica	Efeitos adversos; Vias de administração	1334
Stockings et al., 2018	Revisão Sistemática e Meta-análise	1D - 6S	Canábis; CBD; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol	Redução de dor $\geq$ 50%; Redução de dor $\geq$ 30%	Efeitos adversos; Função física; Função emocional	9958 104 (47 ECRs + 57 EO)
Yanes et al., 2019	Meta-análise com Meta-regressão	ND	Canábis; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol	Eficácia Analgésica	Relação entre eficácia analgésica e características do estudo	2248
Johal et al., 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise	1D - 6M	Canábis; CBD; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol; THC	Eficácia Analgésica	Efeitos adversos	4006
Aviram et al., 2020	Coorte prospectivo	12M	Canábis	Redução de dor $\geq$ 30%	Uso de fármacos analgésicos; Sintomas relacionados com a dor; Função; Qualidade de vida; Fatores preditores de resposta ao tratamento com CM; Efeitos adversos	1M: 829; 3M: 788; 6M: 656; 9M: 595; 12M: 551
Wong et al., 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise com Meta-regressão	3S - 15S	Nabilona; Dronabinol	Eficácia Analgésica	Via de administração; Qualidade do sono; Qualidade de vida; Humor; Ansiedade	3444
						Redução da dor com canabinóides de -0.70 na EN da dor. Eficácia analgésica idêntica para etiologias de dor neuropática e não neuropática. Vias inalatória e oral provocaram redução da dor significativa, mas ligeira.

TABELA III CANÁBIS E CANABINÓIDES EM ETIOLOGIAS DE DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA									
Legenda CBD: canabidiol; DAS28: Disease activity score-28 ; EM: esclerose múltipla; ECR: ensaio clínico controlado randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; EN: escala numérica; ND: não descrito; NNT: number needed to treat ; NNH: number needed to harm ; PGIC: patient global impression of change ; RR: risco relativo; S: semanas; SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire ; SMD: standardized mean difference ; THC: tetra-hidrocanabinol									
AUTORES, DATA	TIPO DE ESTUDO	ÁREA DE ESTUDO	DURAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOME PRIMÁRIO	OUTOMES SECUNDÁRIOS	AMOSTRA (artigos)	AMOSTRA (participantes)	RESUMO DOS RESULTADOS
Blake et al., 2005	ECR, duplamente cego	Artrite reumatóide	5S	Nabiximol	Dor ao movimento matinal	Dor em repouso matinal; Qualidade do sono; Atividade da doença; SF-MPQ; DAS28	–	58	Melhoria significativa na dor matinal em movimento (-0.95), dor matinal em repouso (-1.04), qualidade do sono (-1.17) e atividade da doença (-0.76).
Pinsger et al., 2006	ECR, duplamente cego	Dor musculoesquelética	8S	Nabilona (adjuvante)	Eficácia Analgésica	Qualidade de vida	–	30	Diminuição média da intensidade da dor de -0.90 com a nabilona, comparativamente com -0.50 com placebo. Melhoria da qualidade de vida de 5.0 com nabilona e 2.0 com placebo.
Pini et al, 2012	ECR, duplamente cego	Cefaleia	8S	Nabilona	Eficácia Analgésica	Dependência medicamentosa; Qualidade de vida	–	27	A nabilona foi mais eficaz que o ibuprofeno na redução da intensidade da dor, toma diária de analgésicos e necessidade medicamentos a. Associou-se a melhoria na qualidade de vida.
Wallitt et al., 2016	Revisão Sistemática	Fibromialgia	4S - 6S	Nabilona	Redução de dor ≥ 50%; Redução de dor ≥ 30%; PGIC; Efeitos adversos	Fadiga; Depressão; Ansiedade; Qualidade do sono; Qualidade de vida	2 ECR	72	Não existiram diferenças significativas entre nabilona e placebo na redução da dor, fadiga e depressão.
Vries et al., 2016	ECR, duplamente cego	Dor visceral abdominal	8S	THC	Eficácia Analgésica	Depressão; Ansiedade; Qualidade de vida; Satisfação com o tratamento	–	62	Não existiram diferenças significativas na redução da dor entre o THC (1.6) e o placebo (1.9). Não existiram diferenças quanto aos outcomes secundários.
Nitecka-Buchta et al., 2019	ECR, duplamente cego	Dor miofascial temporomandibular	2S	CBD	Eficácia Analgésica	Atividade eletromiográfica	–	60	Redução da intensidade da dor de 70.2% com CBD, comparativamente com 9.81% com placebo. Redução da atividade eletromiográfica com CBD.
Doeve et al., 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise	Doença inflamatória intestinal	ND	Canábis; THC; CBD	Remissão clínica da doença	Marcadores inflamatórios; Melhoria de sintomas; Qualidade de vida	15 ECNR + 5 ECR	146	Canabinóides sem eficácia na indução da remissão (RR 1.56) e sem efeito a nível dos marcadores inflamatórios. Sintomas clínicos e qualidade de vida melhoraram com canabinóides.

TABELA III | CANÁBIS E CANNABINÓIDES EM ETIOLOGIAS DE DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA (continuação)

AUTORES, DATA	TIPO DE ESTUDO	ÁREA DE ESTUDO	DURAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOME PRIMÁRIO	OUTOMES SECUNDÁRIOS	AMOSTRA		RESUMO DOS RESULTADOS
							(artigos)	(participantes)	
Andreae et al., 2015	Meta-análise	DC neuropática	1D - 2S	Canábis	Redução de dor $\geq 30\%$	Efeitos adversos	5 ECRs	178	A canábis inalada associa-se a redução da dor neuropática (OR 3.20). Redução da dor, a curto prazo, de 1 em cada 5 a 6 doentes tratados. Cannabinóides marginalmente superiores ao placebo na redução da dor (SMD 0.10). NNH: 14. Cannabinóides sem diferença do placebo na obtenção de redução da dor $\geq 50\%$ e na melhoria na qualidade de vida.
Petzke, 2016	Revisão Sistemática e Meta-análise	DC neuropática	2S - 15S	Canábis; Dronabinol; Nabiximol; Nabilona	Redução de dor $\geq 50\%$; Redução de dor $\geq 30\%$	Efeitos adversos; Qualidade de vida	15 ECRs	1619	Cannabinóides seletivos provocaram redução da dor significativa, mas clinicamente ligeira (-0.65 na EN da dor). Melhoría na qualidade de vida e do sono.
Meng et al., 2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	DC neuropática	2S - 15S	Dronabinol; Nabilona; Nabiximol (como adjuvantes)	Eficácia Analgésica	Efeitos adversos; Qualidade de vida; Qualidade do sono	11 ECRs	1219	Cannabinóides associam-se a redução da dor neuropática superior ao placebo (RR 1.43).
Nugent et al., 2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	DC neuropática	1D - 13S	Canábis; Dronabinol; Nabilona; Nabiximol	Redução de dor $\geq 30\%$	Efeitos adversos	9 ECRs	1034	Cannabinóides sem benefício clínico (redução de dor $\geq 50\%$ ou $\geq 30\%$). NNT (redução da dor $\geq 50\%$) = 20; NNT (redução da dor $\geq 30\%$) = 10; NNH = 11.
Mücke et al., 2018	Revisão Sistemática e Meta-análise	DC neuropática	2S- 26S	Canábis; CBD; Dronabinol; Nabilona; THC	Redução de dor $\geq 50\%$; Redução de dor $\geq 30\%$	Efeitos adversos; PGIC; Qualidade de vida; Qualidade do sono; Impacto psicológico	16 ECRs	1750	Cannabinóides provocaram redução média de - 0.74 na EN da dor. Redução de -0.67 em casos de dor por EM. Excluindo casos de EM, redução de -0.80.
Wong et al., 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise com Meta-regressão	DC neuropática	3S - 15S	Nabilona; Dronabinol	Eficácia Analgésica	Via de administração; Qualidade do sono; Qualidade de vida; Humor; Ansiedade	43 ECRs	3444	

Legenda | CBD: canabidiol; DAS28: Disease activity score-28 ; EM: esclerose múltipla; ECR: ensaio clínico controlado randomizado; ECRN: ensaio clínico não randomizado; EN: escala numérica; ND: não descrito; NNT: number needed to treat ; NNH: number needed to harm ; PGIC: patient global impression of change ; RR: risco relativo; S: semanas; SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire ; SMD: standardized mean difference ; THC: tetra-hidroca-nabinol

TABELA IV | FREQUÊNCIA RELATIVA DE EFEITOS ADVERSOS NÃO SEVEROS POR TIPO DE INTERVENÇÃO, COMPARATIVAMENTE COM PLACEBO

Legenda | A negrito estão realçadas as frequências dos efeitos adversos que ocorreram mais frequentemente na intervenção com canabinóides, comparativamente ao placebo

CBD: canabidiol; THC: tetrahydrocannabinol

EFEITO ADVERSO (%)	INTERVENÇÃO					
	THC INALADO		NABIXIMOL		THC SUBLINGUAL/ VAPORIZADO	
	THC inalado	Placebo	Nabiximol	Placebo	THC sublingual/ vaporizado	Placebo
SISTEMA NERVOSO						
Alteração do pensamento	–	–	11.0	0.0	–	–
Astenia	–	–	15.6	6.5	–	–
Distúrbio da atenção	–	–	4.9	0.5	2.4	0.0
Tontura	21.0	6.0	22.9	7.7	1.2	4.8
Sonolência	15.2	10.4	6.7	2.4	5.4	37.5
Disgeusia	21.7	2.1	6.2	1.2	–	–
Cefaleia	20.0	17.1	5.9	7.0	7.1	9.5
Alteração da memória	–	–	3.4	0.8	–	–
Tremor	–	–	4.7	0.0	–	–
PSIQUIÁTRICO						
Ansiedade	–	–	1.9	2.0	0.0	9.5
Confusão	–	–	3.2	0.8	–	–
Depressão	–	–	3.1	0.4	2.4	0.0
Dissociação	–	–	4.6	0.0	–	–
Euforia	–	–	2.2	1.6	85.4	56.3
GASTROINTESTINAL						
Dor abdominal	–	–	4.2	0.7	–	–
Diarreia	–	–	4.9	2.4	4.7	4.8
Xerostomia	–	–	9.8	3.7	–	–
Ulceração oral	–	–	3.7	3.0	–	–
Náusea	6.2	4.8	12.1	5.6	4.7	14.3
Vômito	–	–	6.1	3.9	3.5	9.5
METABÓLICO/NUTRICIONAL						
Anorexia	–	–	4.2	0.6	–	–
Aumento do apetite	–	–	5.5	0.7	–	–
RESPIRATÓRIO/TORÁCICO						
Dor faringolaríngea	–	–	3.7	2.4	–	–
Irritação faríngea	2.9	2.9	2.9	0.0	–	–
ALTERAÇÕES GERAIS						
Fadiga	20.0	5.7	14.1	7.5	1.2	4.8
Sensação de embriaguez	7.4	0.0	4.3	0.9	–	–
PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO						
Prurido	–	–	–	–	–	–
Rash	–	–	3.9	3.4	–	–
OUVIDO INTERNO						
Vertigem	–	–	3.6	1.0	–	–
VISÃO						
Visão turva	–	–	2.7	0.4	–	–
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO						
Fraqueza muscular	–	–	1.8	1.8	–	–

Adaptado de: Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. Clin J Pain. 2020 Apr;36(4):302–319

TABELA IV | FREQUÊNCIA RELATIVA DE EFEITOS ADVERSOS NÃO SEVEROS POR TIPO DE INTERVENÇÃO, COMPARATIVAMENTE COM PLACEBO (CONTINUAÇÃO)

Legenda | A negrito estão realçadas as frequências dos efeitos adversos que ocorreram mais frequentemente na intervenção com canabinóides, comparativamente ao placebo

CBD: canabidiol; THC: tetrahydrocannabinol

EFEITO ADVERSO (%)	INTERVENÇÃO					
	NABILONA		DRONABINOL		CÁPSULAS ORAIS THC:CBD	
	Nabilona	Placebo	Dronabinol	Placebo	Cápsulas orais THC:CBD	Placebo
SISTEMA NERVOSO						
Alteração do pensamento	–	–	3.3	3.3	–	–
Astenia	6.7	0.0	–	–	17.5	8.2
Distúrbio da atenção	4.8	2.9	2.5	0.0	5.3	5.0
Tontura	6.7	0.0	42.0	13.8	48.0	14.3
Sonolência	21.0	4.9	44.2	31.2	13.3	9.4
Disgeusia	–	–	10.0	3.1	–	–
Cefaleia	12.2	13.2	24.7	17.1	14.5	13.2
Alteração da memória	0.0	0.0	–	–	–	–
Tremor	–	–	10.6	8.3	8.9	6.8
PSIQUIÁTRICO						
Ansiedade	–	–	28.3	3.3	–	–
Confusão	–	–	19.8	2.3	–	–
Depressão	0.0	2.6	15.1	10.5	9.1	8.1
Dissociação	12.2	0.0	29.8	3.7	–	–
Euforia	3.0	2.6	29.6	3.8	25.0	8.3
GASTROINTESTINAL						
Dor abdominal	3.3	6.7	5.8	2.5	–	–
Diarreia	–	–	15.4	10.9	–	–
Xerostomia	19.0	8.8	28.9	21.0	18.0	18.4
Ulceração oral	–	–	–	–	–	–
Náusea	3.3	6.7	19.3	8.4	2.4	1.0
Vômito	6.7	0.0	2.2	0.0	–	–
METABÓLICO/NUTRICIONAL						
Anorexia	9.1	2.6	4.2	0.0	–	–
Aumento do apetite	–	–	23.3	18.8	5.6	0.0
RESPIRATÓRIO/TORÁCICO						
Dor faringolaríngea	–	–	–	–	–	–
Irritação faríngea	–	–	4.2	0.0	–	–
ALTERAÇÕES GERAIS						
Fadiga	–	–	26.4	23.6	16.8	8.2
Sensação de embriaguez	3.0	2.6	12.9	0.0	5.8	4.9
PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO						
Prurido	–	–	19.4	0.0	–	–
Rash	–	–	2.7	16.2	–	–
OUVIDO INTERNO						
Vertigem	18.2	0.0	–	–	–	–
VISÃO						
Visão turva	3.0	2.6	26.4	7.0	7.1	0.0
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO						
Fraqueza muscular	15.4	0.0	22.3	17.7	19.1	16.4

Adaptado de: Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. Clin J Pain. 2020 Apr;36(4):302–319

TABELA V FREQUÊNCIA RELATIVA DA OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS SEVEROS POR TIPO DE INTERVENÇÃO, COMPARATIVAMENTE COM PLACEBO					
Legenda Entre parênteses estão as frequências absolutas do respectivo efeito adverso. AIT: ataque isquêmico transitório; CBD: canabidiol; EM: esclerose múltipla; ITU: infecção do trato urinário; TCE: traumatismo crânio-encefálico; THC: tetrahidrocanabinol					
INTERVENÇÃO					
THC INALADO	NABIXIMOL	THC SUBLINGUAL/VAPORIZADO	NABILONA	DRONABINOL	CAPSULAS ORAIS THC:CBD
0.0%	3.3%	0.0%	0.0%	19.1%	4.4%
Morte (2), ideação suicida (1), ITU (1), vômito (1), desorientação severa (1), hematúria (1), AIT (1), estado confusional agudo, agressão, agitação, irritabilidade, insônia, espasmo muscular, dependência					
Admissão hospitalar (106), evento médico importante/ameaçador de vida (10), morte (7), ITU (3), pneumonia (2), crise de EM (1), bloqueio de inserção de cateter (1)					
Crise de EM (1), ITU (1), pneumonia (1), bloqueio de inserção de cateter (1), convulsões (1), obstipação (1), TCE, doença pulmonar intersticial					
Admissão hospitalar (44), crise de EM (7), evento médico importante/ameaçador de vida (4), ITU (4), obstipação (3), bloqueio de inserção de cateter (2), morte (1), nefrite tubulointersticial (1), pneumonia (1), convulsões (1)					
4.7%					

Adaptado de: Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, Smith SM, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. Clin J Pain. 2020 Apr;36(4):302–319

TABELA VI | EFEITOS ADVERSOS A LONGO PRAZO ESTUDADOS NA POPULAÇÃO GERAL

Legenda | CVF: capacidade vital forçada; FEV1: volume expiratório forçado em 1 segundo; N: número de participantes; TTCG: tumor testicular de células germinativas; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo

	AUTORES, DATA	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO
FUNÇÃO PULMONAR	Hancox et al., 2010	Coorte prospectivo (N=1037)	Canábis associa-se a aumento dos volumes pulmonares e aumento da resistência das vias aéreas de grande calibre, sem influência no rácio FEV1/CVF e nas trocas gasosas.
	Pletcher et al., 2012	Coorte prospectivo (N = 5115)	Uso ocasional de canábis regular não afetou de forma adversa a função pulmonar, ao longo de 20 anos.
	Ghasemiesfe et al., 2018	Meta-análise de 2 coortes prospectivos com baixo risco de viés (N=1336)	Risco aumentado de tosse (RR 2.04), expetoração (RR 3.84) e dispneia (RR 1.56).
CARCINOMA DO PULMÃO	Zhang et al., 2015	Meta-análise de 6 estudos caso-controlo (N=2150)	Sem associação a aumento do risco (OR 0.96).
CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO	de Carvalho et al., 2015	Meta-análise de 9 estudos caso-controlo (N=5732)	Sem associação a aumento do risco (OR 1.02).
TUMOR TESTICULAR	Ghasemiesfe et al., 2019	Meta-análise de 3 estudos caso-controlo (N=719)	Uso de canábis durante mais de 10 anos associou-se a risco aumentado de TTCG não seminoma (OR 1.85), mas não de TTCG seminoma (*).
PSICOSE	Moore et al., 2007	Meta-análise de 11 coortes prospectivos	Risco aumentado de psicose com uso de canábis (OR: 1.41), dose-dependente.
	Marconi et al., 2016	Meta-análise de 10 estudos (N=66816)	Uso de canábis com altas concentrações aumenta o risco de psicose, com relação dose-dependente (OR 3.9).
DEPRESSÃO	Lev-Ran et al., 2014	Meta-análise de 14 estudos (N=76058)	Consumo de canábis associa-se a risco acrescido de transtorno depressivo, particularmente em grandes doses (OR 1.62).
COGNIÇÃO	Grant et al., 2003	Meta-análise de 33 estudos (N[consumidores]=1010; N[controlo]=837)	Efeitos neurocognitivos negativos atribuídos ao consumo de canábis são limitados aos primeiros 25 dias de abstinência.
	Schreiner et al., 2012	Meta-análise de 11 estudos (N[consumidores]=623; N[não consumidores]=409)	Pode ocorrer detrimimento na capacidade de aprender e memorizar informações novas em consumidores crónicos, sem afetação de outras capacidades cognitivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional de Controlo da Dor [Internet]. Circ. Norm. nº11; 2008. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-nacional-decontrolo-da-dor.aspx>.
2. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):13–18.
3. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of Chronic Pain: A Population-Based Nationwide Study on Its Prevalence, Characteristics and Associated Disability in Portugal. *The Journal of Pain*. 2012 Aug;13(8):773–783.
4. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):299-307.
5. Sütő G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for relieving pain in musculoskeletal disorders. *Orv Hetil*. 2019 Jun;160(22):855–860.
6. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):16.
7. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-315.
8. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Dec;90(6):844-51.
9. Cooper ZD, Bedi G, Ramesh D, Balter R, Comer SD, Haney M. Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Sep;43(10):2046–2055.
10. Breivogel CS, Sim-Selley LJ. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int Rev Psychiatry*. 2009 Apr;21(2):113-21.
11. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1259.
12. Boehnke KF, Gangopadhyay S, Clauw DJ, Haffajee RL. Qualifying Conditions Of Medical Cannabis License Holders In The United States. *Health Aff (Millwood)*. 2019 Feb;38(2):295-302.
13. Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2019 Jul;233:181–192.
14. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018 Oct;22(9):1547–1564.
15. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):692–698.
16. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 13;19(3):833.
17. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci*. 2012 Mar 14;6:9.

18. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009 Jan;89(1):309-80.
19. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013 May;102–103:13–30.
20. Fowler CJ. Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *FEBS J.* 2013 May;280(9):1895–1904.
21. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep.* 2016 Oct;14(4):2899–2903.
22. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:119-43.
24. Turcotte D, Dorze J-AL, Esfahani F, Frost E, Gomori A, Namaka M. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2010 Jan;11(1):17–31.
25. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019 Apr 4;365:l1141.
26. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Taglialatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* 2016;33(12):1357–1392.
27. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Oct 5;19(11):67.
28. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem.* 1999 Aug;6(8):635–664.
29. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. 2002 Jan 1;
30. Marco EM, Romero-Zerbo SY, Viveros M-P, Bermudez-Silva FJ. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. *Behav Pharmacol.* 2012 Sep;23(5–6):526–536.
31. Lederer CM. The Use of Marijuana to Treat Glaucoma. *Mo Med.* 2012;109(2):95.
32. Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Oct;124(4):250–261.
33. Allan GM, Finley CR, Ton J, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician.* 2018;64(2):e78–e94.
34. Narimatsu S, Watanabe K, Matsunaga T, et al. Cytochrome P-450 isozymes involved in the oxidative metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by liver microsomes of adult female rats. *Drug Metab Dispos.* 1992 Feb;20(1):79–83.
35. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327–360.
36. Bornheim LM, Grillo MP. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem Res Toxicol.* 1998 Oct;11(10):1209–1216.

37. Jaeger W, Benet LZ, Bornheim LM. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica*. 1996 Mar;26(3):275–284.
38. Yamamoto I, Watanabe K, Narimatsu S, Yoshimura H. Recent advances in the metabolism of cannabinoids. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995 Aug;27(8):741–746.
39. Hunt CA, Jones RT, Herning RI, Bachman J. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981 Jun;9(3):245–260.
40. Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, Huestis MA, Murray JA, Lee D. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Feb 1;128(1–2):64–70.
41. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain*. 2018 Mar;22(3):440–454.
42. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 1;22(1):8.
43. Pernía-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, et al. Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-induced heterosynaptic pain sensitization. *Science*. 2009 Aug 7;325(5941):760–764.
44. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016 Feb;157 Suppl 1:S23–32.
45. Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Feb;27(1):64–80.
46. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*. 2013 Jan;154(1):124–134.
47. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Nov 1;75(11):1118–1127.
48. Aviram J, Pud D, Gershoni T, et al. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):359–374.
49. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):735–744.
50. 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 Jun;10(2):293–301.
51. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23;313(24):2456–2473.
52. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E755–E796.
53. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1932–1954.

54. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, et al. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019 Aug;27(4):370–382.
55. 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 Musculoskeletal Disord*. 2020;13:1179544120906461.
56. 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 Dec;15(4):801–829.
57. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Aug;17(8):356.
58. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-329.
59. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2017 Feb 1;76(2):318–328.
60. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):335-345.e6.
61. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):164–173.
62. Ware MA, Fitzcharles M-A, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1;110(2):604–610.
63. Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD011694.
64. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):860–869.
65. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, 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):R43.
66. Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2012 Sep;153(9):1837–1846.
67. Ahn K, Smith SE, Liimatta MB, et al. Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Jul;338(1):114–124.
68. Prairie Plant Systems Inc. A Randomized Double Blind Placebo Controlled, Proof-of-concept, Crossover Clinical Trial of Vapourized Cannabis in Adults With Painful Osteoarthritis of the Knee [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 Apr. Report No.: NCT02324777. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324777>

69. Johns Hopkins University. Maximizing Analgesia to Reduce Pain Sensitivity in Chronic Knee Osteoarthritis Pain Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Dec. Report No.: NCT03098563. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03098563>
70. Bridges D, Ahmad K, Rice AS. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2001 Jun;133(4):586-94.
71. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, 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 Aug 15;97(17):9561–9566.
72. Gui H, Liu X, Liu L-R, Su D-F, Dai S-M. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint distruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology*. 2015 Jun;220(6):817–822.
73. 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 (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):50–52.
74. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Häuser W, 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 May;68(5):681–688.
75. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet*. Elsevier; 2017 Feb 18;389(10070):736–747.
76. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016 Jan 19;2(1):e000166.
77. Kim TE, Townsend RK, Branch CL, Romero-Sandoval EA, Hsu W. Cannabinoids in the Treatment of Back Pain. *Neurosurgery*. 2020 Aug 1;87(2):166–175.
78. First L, Douglas W, Habibi B, Singh JR, Sein MT. Cannabis Use and Low-Back Pain: A Systematic Review. *Cannabis and Cannabinoid Research*. Mary Ann Liebert, Inc., publishers; 2020 Feb 10;5(4):283–289.
79. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 Jun;118(11–12):327–335.
80. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019 Nov;8(11):1886.
81. Wong H, Cairns BE. Cannabidiol, cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Arch Oral Biol*. 2019 Aug;104:33–39.
82. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol*. 2010 Apr;30(2):107–119.
83. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF,. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2017 Nov 1;16(11):877–897.
84. Akerman S, Kaube H, Goadsby P. Anandamide Is Able to Inhibit Trigeminal Neurons Using an in Vivo Model of Trigeminovascular-Mediated Nociception. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2004 May 1;309:56–63.

85. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci.* 2018 Mar 19;12:172.
86. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. *Pharmacotherapy.* 2016 May;36(5):505–510.
87. Sexton M, Cuttler C, Finnell JS, Mischley LK. A Cross-Sectional Survey of Medical Cannabis Users: Patterns of Use and Perceived Efficacy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):131–138.
88. Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, et al. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *J Psychopharmacol.* 2017 May;31(5):569–575.
89. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain.* 2012 Nov;13(8):677–684.
90. Doeve BH, van de Meeberg MM, van Schaik FDM, Fidder HH. A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease: What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul 14.
91. Volz MS, Siegmund B, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids in gastroenterology: A systematic review. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):37–46.
92. de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H. Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;15(7):1079-1086.e4.
93. Moulin D, Boulanger A, Clark A, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328–335.
94. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162–173.
95. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain.* 2015 Dec;16(12):1221–1232.
96. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):62–88.
97. Nugent SM, Morasco BJ, O’Neil ME, et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017 Sep 5;167(5):319–331.
98. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017 Nov;125(5):1638–1652.
99. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 7;3:CD012182.
100. Bradford AC, Bradford WD, Abraham A, Bagwell Adams G. Association Between US State Medical Cannabis Laws and Opioid Prescribing in the Medicare Part D Population. *JAMA Intern Med.* 2018 May 1;178(5):667–672.

101. Hayes MJ, Brown MS. Legalization of medical marijuana and incidence of opioid mortality. *JAMA Intern Med.* 2014 Oct;174(10):1673–1674.
102. Powell D, Pacula RL, Jacobson M. Do Medical Marijuana Laws Reduce Addictions and Deaths Related to Pain Killers? *J Health Econ.* 2018 Mar;58:29–42.
103. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, et al. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain.* 2016 Dec;32(12):1036–1043.
104. Campbell G, Hall WD, Peacock A, et al. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2018 Jul;3(7):e341–e350.
105. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Aug;42(9):1752–1765.
106. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician.* 2015 Aug;61(8):e372–381.
107. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009 Nov;10(8):1353–1368.
108. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet J-P, COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015 Dec;16(12):1233–1242.
109. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* 2016 Sep;17(9):982–1000.
110. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2012 Oct;20(5):420–429.
111. Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2020 Apr;36(4):302–319.
112. Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, et al. Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018 Jul 17;169(2):106–115.
113. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA.* 2012 Jan 11;307(2):173–81.
114. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, et al. R. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2010 Jan;35(1):42–47.
115. de Carvalho MFF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CTP, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol.* 2015 Dec;60(12):1750–1755.
116. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 2015 Feb 15;136(4):894–903.
117. Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, Keyhani S, Korenstein D. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Nov 1;2(11):e1916318.

118. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):319–328.
119. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016 Sep;42(5):1262–1269.
120. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:39–47.
121. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. 2014 Mar;44(4):797–810.
122. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jul;9(5):679–689.
123. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. British Medical Journal Publishing Group; 2016 Apr 1;6(4):e009986.
124. Worstell T, Gorman M, Caughey A. 233: Cannabis in pregnancy: legal, but safe? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Elsevier; 2015 Jan 1;212(1):S129.
125. Rogeberg O, Elvik R, White M. Correction to: “The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised” (2016). *Addiction*. 2018 May;113(5):967–969.
126. Rogeberg O, Elvik R. The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. *Addiction*. 2016 Aug;111(8):1348–1359.
127. Hamilton I, Tracy D. Problems with defining cannabis dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2020 Jan;33(1):14–19.
128. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). USA; 2013.
129. Haroutounian S, Gilron I, Belton J, et al. Societal issues and policy implications related to the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. 2020 Sep 29.
130. Analgesia IPTF on C and C. International Association for the Study of Pain presidential task force on cannabis and cannabinoid analgesia position statement. *PAIN*. 2021 Apr 16.
131. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2020 May 18.
132. Häuser W, Finnerup NB, Moore RA. Systematic reviews with meta-analysis on cannabis-based medicines for chronic pain: a methodological and political minefield. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1906–1907.
133. Moore RA, Fisher E, Finn DP, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *PAIN*. 2021 Mar 16.
134. Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *PAIN*. 2021 Mar 30.

135. Gilron I, Blyth FM, Degenhardt L, et al. Risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management relevant to patients receiving pain treatment: protocol for an overview of systematic reviews. PAIN Reports. 2019 Jun;4(3):e74