

A eficácia e o poder analgésico dos canabinoides à luz dos dados atuais disponíveis

Efficacy and analgesic potency of cannabinoids considering current available data

Marcus Vinicius Morais¹, Mauro Almeida², José Oswaldo de Oliveira Junior^{1,3}

DOI 10.5935/2595-0118.20220071-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diversos trabalhos têm constatado o crescente interesse e o consumo de canabinoides e cannabis medicinal (CM), sendo o auxílio no manejo da dor crônica uma de suas principais indicações terapêuticas na atualidade. O objetivo deste estudo foi revisar e analisar os resultados das mais recentes pesquisas pré-clínicas e clínicas da aplicação da CM e dos canabinoides para compreensão de sua eficácia analgésica.

CONTEÚDO: Foi realizada uma revisão de literatura no sistema de busca Pubmed. Pesquisas pré-clínicas têm evidenciado o papel do sistema endocanabinoide nas vias da dor, através da identificação de seus locais de atuação e mecanismos de modulação da dor. Inúmeros estudos clínicos têm mostrado eficácia da CM e dos canabinoides para manejo de diversas síndromes dolorosas. Algumas diretrizes internacionais já incorporaram o uso de CM e canabinoides, mas como tratamento de terceira ou quarta linha e, na maioria dos casos, com poucas recomendações.

CONCLUSÃO: Apesar da crescente produção de conhecimento científico, os dados atualmente disponíveis ainda carecem de evidências de alta qualidade para definição da eficácia e poder analgésico dos canabinoides. São necessários maiores estudos pré-clínicos e clínicos para que se possa compreender melhor o *status* dos ca-

nabinoides no manejo da dor, assim como gerar evidências de alta qualidade para incluir ou não o uso da CM e dos canabinoides nos *guidelines* de manejo das diversas síndromes dolorosas.

Descritores: Canabinoides, Cannabis, Dor, Maconha Medicinal, Manejo da dor.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Several studies have shown the growing interest and consumption of cannabinoids and medical cannabis (MC), with management of chronic pain being one of its main therapeutic recommendations. The objective of this study was to review and analyze the results of the most recent preclinical and clinical research on the application of MC and cannabinoids to understand their analgesic efficacy.

CONTENTS: A literature review was performed in Pubmed. Preclinical research has shown the role of the endocannabinoid system in pain pathways through the identification of its action sites and pain modulation mechanisms. Numerous clinical studies have endeavored to demonstrate the efficacy of CM and cannabinoids in the management of various pain syndromes. Some international guidelines have already incorporated the use of MC and cannabinoids, but as third or fourth-line treatment and, in most cases, with weak recommendation.

CONCLUSION: Despite the growing production of scientific knowledge, the data currently available still lack high-quality evidence to define the efficacy and analgesic potency of cannabinoids. Larger preclinical and clinical research are needed to understand the status of cannabinoids in pain management, as well as to generate high-quality evidence to include or not the use of MC and cannabinoids in guidelines for the management of the various pain syndromes.

Keywords: Cannabinoids, Cannabis, Medical marijuana, Pain, Pain management.

INTRODUÇÃO

Os canabinoides são compostos químicos denominados fitocannabinoides quando derivados da cannabis, como o Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). São classificados ainda em sintéticos, como os medicamentos nabilona, dronabinol, nabilimols, e endógenos, como a N-araquidonoiletanolamina (anandamida, AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)¹, conhecidos como endocanabinoides. Estes, em conjunto com seus receptores e enzimas responsáveis por seu metabolismo, compõem o sistema endocanabinoide (SCB)^{2,3}.

Marcus Vinicius Morais – <https://orcid.org/0000-0002-7926-2745>;
Mauro Almeida – <https://orcid.org/0000-0001-5275-7767>;
José Oswaldo de Oliveira Junior – <https://orcid.org/0000-0002-7130-8171>.

1. Neurocirurgia Funcional. AC Camargo Cancer Center, Central da Dor e Estereotaxia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Neurocirurgia Funcional. MSc. Hospital Ophir Loyola, Departamento de Neurocirurgia Funcional, Belém, PA, Brasil.
3. Neurocirurgia Funcional. PhD. Hospital do Servidor Público Estadual. Grupo Especializado em Dor da Neurocirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 23 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 06 de janeiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- A participação do sistema endocanabinoide nas vias nociceptivas é postulada desde o século XIX e comprovada por robusta evidência na literatura médica.
- Diretrizes internacionais já incorporaram o uso da cannabis medicinal e dos medicamentos à base de canabinoides para o manejo da dor crônica, porém como tratamentos de terceira ou quarta linha e, na maioria dos casos, com recomendação fraca.
- Evidências atuais não apontam para o uso dos canabinoides no manejo da dor aguda e de pós-operatório.

Correspondência para:

Marcus Vinicius Morais

E-mail: maraisneuro@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

Os receptores canabinoides mais bem caracterizados são os CB₁ (receptor canabinoide₁) e CB₂ (receptor canabinoide₂), os quais são receptores acoplados à proteína G (RAPG). Algumas de suas funções são inibir a liberação de neurotransmissores⁴ e facilitar ou inibir a liberação de citocinas⁵. A maior concentração de CB₁ está no sistema nervoso central (SNC)^{6,7} e a de CB₂, no sistema imune, podendo ser suprarregulado em resposta a lesões e inflamação⁸.

Entre outras atribuições, o SCB está relacionado a mecanismos reguladores do desenvolvimento celular e ontogênese⁹, humor, apetite, vômitos, atividade neuronal, memória, imunidade, sistema cardiovascular¹⁰ e dor¹¹⁻¹³. Os endocanabinoides podem ativar tanto receptores canabinoides¹⁴, quanto receptores não canabinoides¹⁵, sendo bem documentado o papel de agonista completo da AEA no receptor de potencial transitório vaniloide subtipo 1 (TRPV1)^{16,17}, o qual participa das vias da dor¹⁸.

Diversos trabalhos têm constatado o crescente interesse e o consumo de canabinoides e cannabis medicinal (CM)¹⁹⁻³⁴, sendo o auxílio no manejo da dor crônica uma de suas principais indicações terapêuticas na atualidade, destacando-se, inclusive, como a indicação número um em alguns estados norte-americanos^{35,36}.

O objetivo deste estudo foi revisar e analisar os resultados das mais recentes pesquisas pré-clínicas e clínicas da aplicação da CM e dos canabinoides para compreensão de sua atual eficácia, poder analgésico e situação clínica.

CONTEÚDO

Como metodologia, foram pesquisados no sistema de buscas do Pubmed os termos “*cannabis AND pain*”, “*cannabis AND pain guideline*”, “*cannabis AND pain management*”, “*cannabis based medicine AND pain*”, “*cannabis based medicine AND pain guideline*”, “*cannabis based medicine AND pain management*”, “*cannabinoid AND pain*”, “*cannabinoid AND pain guideline*” e “*cannabinoid AND pain management*”, sendo categorizados os trabalhos em pré-clínicos, clínicos e artigos de recomendações governamentais e/ou de sociedades médicas. Foram excluídos os textos não disponíveis em língua inglesa. Para as recomendações em cada síndrome dolorosa citada neste estudo, foram avaliadas as publicações dos últimos 12 anos, com ênfase nos últimos cinco.

Evidências em estudos pré-clínicos

Os estudos pré-clínicos, principalmente em animais, evidenciam a ação dos canabinoides nas vias da dor. Alguns dos primeiros estudos e discussões documentados sobre o tema ocorreram ainda na década de 1890³⁷, quando foi mostrado que os canabinoides reduziram as reações de cães às picadas de agulha. Nas décadas de 1970, 1980 e 1990, diversos trabalhos constataram que o SCB se expressa através das vias ascendentes e descendentes da dor em sítios periféricos, espinais e supraespinhais, encontrando-se, entre outros, em terminações nervosas de neurônios aferentes primários, no gânglio da raiz dorsal, em lâminas superficiais da medula espinal e em localizações encefálicas como o córtex, tálamo, hipotálamo, amígdala, substância cinzenta periaquedutal (PAG) e no bulbo ventromedial rostral (RVM)³⁸⁻⁴⁸. Neste mesmo período, outras pesquisas também verificaram que os canabinoides poderiam suprimir as reações comportamentais em modelos inflamatórios e de lesão nervosa, assim como

agiriam na dor por estímulos mecânicos, químicos e térmicos⁴⁹⁻⁵⁵. Sua potência e eficácia se compara à dos opioides⁵⁶, podendo superá-los em modelos de dor neuropática⁵⁷.

Os endocanabinoides são expressos no SNC em menor quantidade do que o sistema opioide⁵⁸ e são menos efetivos que este na dor aguda quando administrados diretamente no RVM e na PAG⁵⁹. Entretanto, estudos recentes sugerem que os canabinoides seriam mais eficazes que os opioides para o manejo dos estados crônicos de dor^{60,61}. Não obstante, há evidências experimentais de interações desses sistemas através de heteromerização, resultando em receptores simultaneamente canabinoides e opioides, com potencial de desenvolvimento de ligantes híbridos com finalidade analgésica⁶².

A partir das descobertas das últimas décadas do século XX, postulou-se que os canabinoides apresentariam, entre outros efeitos, alta potência e eficácia em reduzir as respostas aos estímulos dolorosos, inclusive do ponto de vista comportamental e neurofisiológico. Esta ação se daria via receptores CB₁ com potencial de inibição tanto de neurônios de faixa dinâmica ampla (WDR), quanto dos neurônios específicos para nocicepção, supressão do efeito de *windup*, ação em neurônios medulares, bem como talâmicos e, ainda, da modulação das vias descendentes da dor⁶³.

Pesquisas recentes em roedores têm observado possíveis novos efeitos em todo o SCB, como a ação analgésica dos endocanabinoides AEA e 2-AG na dor inflamatória e neuropática, com o AEA atuando em receptores CB₁ e TRPV1^{64,65}. Observou-se também o aumento da expressão do CB₂ no cérebro, gânglio da raiz dorsal e corno dorsal da medula espinal, sob condições inflamatórias e patológicas⁶⁶⁻⁷⁶.

Ainda em roedores, há indícios de que a neuromodulação mediada por canabinoides pode estar envolvida também em terapias antálgicas não farmacológicas, como a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)⁷⁷, a analgesia induzida por atividade física na dor inflamatória⁷⁸ e a terapia de imersão em água quente⁷⁹. Um estudo recente sugere ainda que medicamentos não baseados em canabinoides, como o paracetamol (acetaminofeno), podem ter seu efeito analgésico auxiliado pela estimulação de receptores CB₁ no RVM⁸⁰, assim como outros compostos podem interagir com os receptores canabinoides no SNC⁸¹.

Em modelos de lesão por constrição crônica (CCI) em ratos, verificou-se aumento do AEA e 2-AG na PAG e no RVM após 7 dias de lesão por constrição do nervo ciático, quando a hiperalgesia e alodínia mecânica estão em pontos máximos⁸². Notou-se também aumento das concentrações na medula espinal após a indução de dor crônica em outros modelos de CCI^{82,83}.

O AEA possui efeitos anti-hiperalgésico e anti-alodínia através de mecanismos envolvendo o CB₁^{84,85}, enquanto o 2-AG leva aos mesmos efeitos através da ativação dos CB₁ e CB₂ periféricos⁸⁶. O uso de CBD reduziu de forma significativa a alodínia em ratos no pós-operatório recente de ligação do nervo ciático⁸⁷ e no pós-operatório imediato de constrição do nervo trigeminal⁸⁸.

Resultados semelhantes foram obtidos com o uso do THC, o qual ainda mostrou capacidade de impedir o desenvolvimento de tolerância à morfina⁸⁹. O THC possui efeitos mais intensos que o CBD na redução da dor, entretanto seu uso é limitado pelos efeitos adversos. A administração conjunta de THC e CBD mantém o alto efeito analgésico do THC, porém reduzindo de forma significativa seus efeitos indesejados⁹⁰.

Alguns trabalhos sugerem que a expressão de CB₁ protege contra o desenvolvimento de alodinia por frio⁹¹, enquanto agonistas do CB₂ suprimem a ativação microglial e reduzem os sintomas de dor neuropática⁹², apresentando efeitos neuroprotetores⁷³. Estudos com modelos de CCI indicam que agonistas seletivos CB₂ reduzem a hiperalgesia térmica⁹³, além do receptor CB₂ apresentar modulação da atividade linfocitária como auxílio na redução da dor neuropática⁹⁴. Foi postulado também que os canabinoides podem suprimir as respostas evocadas por fibra C dos neurônios do corno dorsal da medula em modelos de dor neuropática em ratos⁹⁵, além de reduzir a alodinia mecânica e o comportamento ansioso⁹⁶. Também há evidências de redução da dor neuropática induzida por quimioterápicos em roedores⁹⁷.

Inúmeros estudos pré-clínicos mostram redução da dor inflamatória através de agonistas dos receptores canabinoides, sendo os testes da placa quente e de retirada da cauda os mais comumente realizados⁹⁸⁻¹⁰¹. Redução de efeitos locais associados aos processos inflamatórios, como edema, também são observados em ratos submetidos a administração local (em pata traseira) de AEA e de agonistas CB₁¹⁰². A inflamação pode ser modulada via aumento de produção de endocanabinoides ou pela suprarregulação da atividade dos receptores canabinoides. Tais efeitos levam à redução das lesões articulares em modelos de dor inflamatória que visam mimetizar os processos da artrite reumatoide em humanos^{98,103}.

Em modelos de dor inflamatória com roedores, a administração de antagonista do receptor CB₁ no RVM e na PAG reverte o efeito analgésico, sugerindo participação do SCB em regiões encefálicas envolvidas na analgesia produzida por antiflogísticos¹⁰⁴. Também ocorre redução da dor inflamatória quando há ativação de receptores CB₂ encefálicos¹⁰⁵.

Em pesquisas com roedores submetidos a dor inflamatória induzida pelo adjuvante completo de Freund (CFA), identificou-se importante papel do CBD na atenuação da dor crônica⁸⁷. Em estudo *in vivo* com checagem *in vitro*, evidenciou-se que o CBD aumentou os níveis séricos do fator anti-inflamatório IL-10 (interleucina 10) e diminuiu os níveis séricos dos fatores pró-inflamatórios IL-6 (interleucina 6) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa)¹⁰⁶. Em outro experimento, a administração de CBD levou à melhora da inflamação em modelos de encefalomielite autoimune em roedores, além de redução do dano axonal e do recrutamento de células T na medula espinal¹⁰⁷.

Evidências da eficácia e poder analgésico em estudos clínicos

São numerosas as razões que levam os pacientes a desejarem o uso da CM e dos canabinoides. Entre os que estão em tratamento oncológico, alguns dos motivos são náuseas, depressão, sono irregular, dificuldade de lidar com o estresse e com a doença e, principalmente, controle insuficiente da dor^{33,108,109}, assim como em pacientes com lesão medular. No entanto, é necessário avaliar as evidências científicas atualmente disponíveis para se estabelecer indicações adequadas e seguras da CM e dos canabinoides. Diversas revisões sistemáticas e metanálises foram realizadas para responder tais questões^{21,110-135}.

Algumas revisões são assertivas quanto à ausência de benefícios no uso de canabinoides para o manejo da dor crônica oncológica e não oncológica, seja por resultados inconsistentes na redução da dor ou por ausência de impacto significativo na funcionalidade física e emo-

cional^{114,121,128,130}. Tais pesquisas citam que o número necessário para tratar (NNT) é alto e o número necessário para causar dano (NND) é baixo, além de salientar que as evidências de melhora do sono e impressão global de melhora do paciente são de baixa qualidade¹²¹. As evidências mais recentes são amplas e altamente heterogêneas. Devido a limitações metodológicas, as conclusões das revisões sistemáticas correntes se resumem a efeitos “provavelmente benéficos” ou “pouco claros”¹²⁵. Alguns autores preconizam que a CM e os medicamentos à base de canabinoides (CBM) sejam candidatos viáveis para o tratamento e manejo da dor como adjuvantes ou mesmo como substitutos de algumas terapias. Todavia tais trabalhos explicitam que as evidências disponíveis na literatura não são concludentes^{132,135}.

A maioria das revisões sistemáticas modernas reforçam que os CBM e a CM podem ser efetivos em alguns casos de dor crônica, principalmente a dor neuropática. Contudo, devido ao grau limitado das evidências^{34,127}, devem ser recomendados como tratamentos de terceira ou quarta linha¹¹¹. Os indícios são moderados no controle da dor em duas semanas de terapia e há queda progressiva do nível de confiança em períodos mais prolongados de tratamento¹¹⁶. Entretanto, há probabilidade de redução do consumo de opioides nas dores crônicas quando a CM é associada ao tratamento (ressalta-se que a dose ideal para esta finalidade ainda é desconhecida)¹¹⁹. Por fim, revisões sistemáticas de alta qualidade, publicadas em 2021, de ensaios clínicos controlados e randomizados, reforçam que a maioria dos trabalhos disponíveis não possuem qualidade suficiente para embasar uma tomada de decisão, não sendo possível validar nem refutar a eficácia e segurança a médio e longo prazo dos CBM e CM no manejo da dor^{120,136,137}.

Dor neuropática

A dor neuropática não oncológica é atualmente a principal indicação de uso da CM e CBM quando há falha das terapias farmacológicas e não farmacológicas já estabelecidas na prática médica¹³¹. Importante salientar que, conforme a revisão da Cochrane em 2018¹²⁴, não há evidências de alta qualidade atestando a eficácia dos CBM e da CM em nenhuma condição crônica que envolva a dor neuropática.

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado com 15 participantes portadores de dor neuropática crônica radicular, houve melhora importante da dor no uso de THC quando comparado com o placebo. Através de ressonância magnética funcional, observou-se uma possível desconexão entre áreas afetivas relacionadas à dor (córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal dorsolateral) e o córtex sensitivo-motor através do uso do THC, inclusive com o grau de redução da conectividade predizendo o grau de redução da dor¹³⁸.

Tem-se observado que a CM pode aliviar a dor neuropática associada ao HIV¹¹³, assim como melhorar a dor neuropática e ganho de peso em paciente com neuropatia da caquexia diabética com histórico de abuso prévio de heroína, conforme relato de caso¹³⁹. Os CBM também podem ser considerados como adjuvantes em pacientes com dor neuropática em tratamento com estimulação da medula espinal, com possibilidade de redução da dor e melhora da qualidade de vida, principalmente em relação ao sono¹⁴⁰. Pequenos efeitos analgésicos têm sido verificados também no uso do dronabinol, nabilona e nabiximols. Entretanto, são trabalhos muito heterogêneos^{123,141}. Em estudos controlados e randomizados com pequenas amostras, evidenciou-se também efeito analgésico de pequena monta no uso de cannabis vaporizada¹⁴². Em um destes estudos, consta-

tou-se que a cannabis inalada pode reduzir a dor crônica neuropática no curto prazo em um a cada 5 a 6 pacientes (NNT 5.6)¹⁴³. Uma revisão sistemática com meta-análise¹⁴⁴ mostrou redução significativa de até 30% da intensidade da dor com o uso de CBM, porém pontuou que estes dados devem ser avaliados com cautela, já que as evidências são de qualidade moderada a baixa. A analgesia de até 30% é considerada compatível com efeito placebo¹⁴⁵.

Dor osteomuscular

Em uma revisão sistemática¹¹⁸ abrangendo os termos “artrite”, “artralgia” e “espondilite anquilosante”, verificou-se que cerca de 20% dos pacientes faziam uso de cannabis (nem todos por uso médico como primeira finalidade), referindo melhora no controle da dor. Até o momento, poucos estudos foram realizados ou estão em andamento. Evidências atuais com cannabis vaporizada e dronabinol apontam possível redução do uso de opioides em pacientes com dor crônica devido à osteoartrose¹⁴⁶. A CM tem sido indicada para dores musculoesqueléticas com falha ou intolerância aos tratamentos de primeira ou segunda linha¹⁴⁷. Contudo, a qualidade das evidências atuais não permite que sejam realizadas recomendações para o uso clínico de rotina¹³⁴.

Poucos trabalhos direcionados para a lombalgia com CM e CBM foram realizados recentemente. O uso do CBD em 100 pacientes com lombalgia aguda em um trabalho duplo-cego randomizado e controlado, não mostrou superioridade do fármaco em relação ao placebo¹⁴⁸. Em um estudo envolvendo participantes com síndrome do insucesso da cirurgia espinhal submetidos a estimulação medular, houve melhora significativa da dor, humor e sono após a introdução de preparações orais com THC e CBD¹⁴⁹. Todavia, as evidências disponíveis são de baixa qualidade para se delinear uma recomendação¹²².

Fibromialgia

A literatura ainda é conflitante quanto ao uso de canabinoides na fibromialgia. Enquanto algumas revisões sugerem que pacientes podem se beneficiar do uso de CBM, especialmente em formulações orais¹²⁶, outras revisões referem que as evidências atuais de que a CM e CBM constituem um tratamento seguro e eficaz da dor na fibromialgia são fracas, possuindo sérias limitações metodológicas que impedem a formação de indicações e recomendações¹⁵⁰. A despeito das evidências limitadas, outros autores relatam que os dados emergentes apontam um efeito positivo da cannabis e do CBD na fibromialgia. O uso, no entanto, deve ser cuidadosamente acompanhado devido a riscos psiquiátricos, cognitivos e de adição nestes pacientes¹⁵¹. Questiona-se, ainda, se a melhora do paciente é diretamente relacionada à melhora da dor ou devido a uma melhora global de outros sintomas associados à fibromialgia^{151,152}. Em uma pesquisa avaliando tais sintomas, a nabilona foi muito superior que a amitriptilina para a melhora do sono e marginalmente superior para a sensação de disposição e bem-estar¹⁵². A nabilona também foi sugerida para uso *off label* em um estudo envolvendo pacientes com fibromialgia refratária ao tratamento já estabelecido pelos *guidelines* vigentes (atividade física, fisioterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico)¹³⁴.

Dor oncológica

Como moduladores do SCB, a CM e os CBM podem ser uma opção futura para pacientes que não respondem ao tratamento conven-

cional²³. Apesar de boas evidências pré-clínicas, os ensaios clínicos atuais não mostraram melhora da dor quando CM ou CBM foram associados a pacientes com doença avançada e dor já refratária a altas doses de opioides^{21,153}. O uso do nabiximols não apresentou resultados favoráveis até o momento, porém a droga carece de evidências de boa qualidade para se definir uma recomendação¹³⁰. Entretanto, alguns estudos indicam pequenos efeitos analgésicos com o uso da nabilona¹⁵⁴, enquanto outros alegam que a CM é bem tolerada e pode levar a um melhor controle da dor e à redução do consumo de opioides¹⁵⁵, ao contrário de uma revisão sistemática da literatura¹⁵⁶ que encontrou evidências de alta qualidade em estudos pré-clínicos comprovando a diminuição do consumo de opioides, porém sem verificar o mesmo efeito em estudos clínicos com pacientes com dor crônica oncológica e não oncológica.

Dor aguda e pós-operatório

Um estudo observou evidências de baixa qualidade de que os canabinoides poderiam ser uma alternativa segura para pequena redução da dor aguda em escores subjetivos¹¹². Porém, a literatura médica contemporânea e as revisões sistemáticas mais recentes indicam que os canabinoides não possuem papel no manejo da dor aguda^{129,157}. Uma revisão qualitativa e quantitativa recente¹⁵⁸ sobre o uso de canabinoides para manejo da dor pós-operatória demonstrou papel e benefícios clínicos limitados no controle algico, além de associar o uso de CBM a um possível aumento de risco de hipotensão pressórica no período pós-operatório.

CONCLUSÃO

Apesar da crescente produção de conhecimento científico, os dados atualmente disponíveis ainda carecem de evidências de alta qualidade para definição da eficácia e poder analgésico dos canabinoides¹⁵⁹. Algumas diretrizes internacionais já incorporaram o uso da CM e dos CBM, porém como tratamentos de terceira ou quarta linha e, na maioria dos casos, com recomendação fraca. São necessários maiores estudos pré-clínicos e clínicos para que se possa compreender melhor o status dos canabinoides no manejo da dor, assim como gerar evidências de alta qualidade¹⁵⁹ para incluir ou não o uso da CM e dos CBM nas respectivas recomendações e diretrizes de manejo das diversas síndromes dolorosas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Marcus Vinicius Moraes

Coleta de Dados, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição

Mauro Almeida

Redação - Revisão e Edição

José Oswaldo de Oliveira Junior

Redação - Revisão e Edição, Supervisão

REFERÊNCIAS

1. Narouze S, Strand N, Roychoudhury P. Cannabinoids-based medicine pharmacology, drug interactions, and perioperative management of surgical patients. *Adv Anesth*. 2020;38:167-88.
2. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-8.

3. Mouslech Z, Valla V. Endocannabinoid system: an overview of its potential in current medical practice. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(2):153-79.
4. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161-202.
5. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66(2-3):101-21.
6. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Progr Neurobiol.* 2001;63:569-611.
7. Hu SS, Mackie K. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:59-93.
8. Zavala CA, Thomaz AC, Iyer V, Mackie K, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptor activation attenuates fentanyl-induced respiratory depression. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2021;6(5):389-400.
9. Bukiya AN. Physiology of the endocannabinoid system during development. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:13-37.
10. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. 1st ed. Vol. 80, *Advances in Pharmacology.* Elsevier Inc.; 2017. 437-75p.
11. Burston JJ, Woodhams SG. Endocannabinoid system and pain: an introduction. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(1):106-17.
12. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:119-43.
13. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S5-S25.
14. Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021;6(6):607-15.
15. De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, Non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5(1):103-21.
16. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and pain: new insights from old molecules. *Front Pharmacol.* 2018;9:1259.
17. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833.
18. Jardín I, López JJ, Díez R, Sánchez-Collado J, Cantoneiro C, Albarrán L, Woodard GE, Redondo PC, Salido GM, Smani T, Rosado JA. TRPs in pain sensation. *Front Physiol.* 2017;8:392.
19. Ilgen MA, Bohnert K, Kleinberg F, Jannausch M, Bohnert AS, Walton M, Blow FC. Characteristics of adults seeking medical marijuana certification. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132(3):654-9.
20. Bourke JA, Catherwood VJ, Nunnerley JL, Martin RA, Levack WMM, Thompson BL, Acland RH. Using cannabis for pain management after spinal cord injury: a qualitative study. *Spinal Cord Ser Cases.* 2019;5:82.
21. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-Analysis. *BMJ Suppl Palliat Care.* 2020;10(1):14-24.
22. Jennings JM, Johnson RM, Brady AC, Dennis DA. Patient perception regarding potential effectiveness of cannabis for pain management. *J Arthroplasty.* 2020;35(12):3524-7.
23. Byars T, Theisen E, Bolton DL. Using cannabis to treat cancer-related pain. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):300-9.
24. Levinsohn EA, Hill KP. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. *J Neurol Sci.* 2020;411:116717.
25. Koppel BS. Cannabis in the treatment of dystonia, dyskinesias, and tics. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):788-92.
26. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain.* 2018;19(1):37.
27. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain.* 2016;17(6):739-44.
28. Jarjou'i A, Izbicki G. Medical cannabis in asthmatic patients. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(4):232-5.
29. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, Cheng GS, Baker KK, Marquis SR, Fann JR. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer.* 2017;123(22):4488-97.
30. Balash Y, Bar-Lev Schleider L, Korczyn AD, Shabtai H, Knaani J, Rosenberg A, Baruch Y, Djaldetti R, Giladi N, Gurevich T. Medical cannabis in Parkinson disease: real-life patients' experience. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(6):268-72.
31. Campbell G, Hall WD, Peacock A, Lintzeris N, Bruno R, Larance B, Nielsen S, Cohen M, Chan G, Mattick RP, Blyth F, Shanahan M, Dobbins T, Farrell M, Degehardt L. Cannabis use, pain and prescription opioid use in people living with chronic non-cancer pain: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(7):e341-e350.
32. Piper BJ, Beals ML, Abess AT, Nichols SD, Martin MW, Cobb CM, DeKeuster RM. Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. *Pain.* 2017;158(7):1373-9.
33. Drosowsky A, Blaschke S, Koproski T, Fullerton S, Thakerar A, Ellen S, Phipps-Nelson J, de Neef C. Cancer patients' use of and attitudes towards medicinal cannabis. *Aust Health Rev.* 2020;44(4):650-5.
34. Smith JM, Mader J, Szeto ACH, Arria AM, Winters KC, Wilkes TCR. Cannabis use for medicinal purposes among Canadian University students. *Can J Psychiatry.* 2019;64(3):351-5.
35. New York State Department of Health. Medical Use of Marijuana Under the Compassionate Care Act - Two-Year Report. 2018; (https://www.health.ny.gov/regulations/medical_marijuana/docs/two_year_report_2016-2018.pdf):Acessado em 20 de junho de 2021.
36. Physician Certification Pattern Review. The Florida Board of Board Medicine and Board of Osteopathic Medicine. 2020;(<https://fboardofmedicine.gov/pdfs/Physician-Certification-Pattern-Review-2021-Annual-Report.pdf>):Acessado em 20 de junho de 2021.
37. Dixon W. The pharmacology of cannabis indica. *Br Med J.* 1899;2(2030):1899.
38. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(5):1932-6.
39. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* 1991;11(2):563-83.
40. Mailloux P, Parmentier M, Vanderhaeghen JJ. Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: An in-situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neuroscience Letters.* 1992;143(112):200-4.
41. Thomas BF, Wei X, Martin BR. Characterization and autoradiographic localization of the cannabinoid binding site in rat brain using [³H]11-OH- Δ^9 -THC-DMH. *J Pharmacol Exper Ther.* 1992;263(3):1383-90.
42. Glass M, Dragunow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 1997;77(2):299-318.
43. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of neuropeptides in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998;83(2):393-411.
44. Hohmann AG, Herkenham M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett.* 1998;252(1):13-6.
45. Sañudo-Peña MC, Strangman NM, Mackie K, Walker JM, Kang T. CB1 receptor localization in rat spinal cord and roots, dorsal root ganglion, and peripheral nerve. *Zhongguo Yao Xue Bao.* 1999;20(12):1115-20.
46. Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Res.* 1999;822(1-2):17-25.
47. Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience.* 1999;92(4):1171-5.
48. Hohmann AG, Herkenham M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: A double-label in situ hybridization study. *Neuroscience.* 1999;90(3):923-31.
49. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal α 2-noradrenergic mechanism. *Brain Res.* 1991;559(2):309-14.
50. Lichtman AH, Martin BR. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;258(2):517-23.
51. Yaksh TL. The antinociceptive effects of intrathecally administered levonantradol and desacetylevonantradol in the rat. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(8-9 Suppl) 334S-340S.
52. Buxbaum DM. Analgesic activity of δ^9 -tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. *Psychopharmacologia.* 1972;25(3):275-80.
53. Bloom AS, Dewey WL, Harris LS, Brosius KK. δ^9 nor δ^9 Hydroxyhexahydrocannabinol, a cannabinoid with potent antinociceptive activity: comparisons with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;200(2):263-70.
54. Sofia RD, Nalepa SD, Harakal JJ, Vassar HB. Anti-edema and analgesic properties of Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC). *J Pharmacol Exp Ther.* 1973;186(3):646-55.
55. Formkong EA, Evans AT, Evans FJ. Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of Cannabis sativa L. *Inflammation.* 1988;12(4):361-71.
56. Jacob JJ, Ramabadrán K, Campos-Medeiros M. A pharmacological analysis of levonantradol antinociception in mice. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(S1):327-33.
57. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 1997;221(2-3):157-60.
58. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(21):12198-203.
59. Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neurosci Lett.* 1998;242(1):33-6.
60. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology.* 2017;124:105-20.
61. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, Lichtman AH. The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):52-79.
62. Toniolo EF, Gupta A, Franciosi AC, Gomes I, Devi LA, Dale CS. Interactions between cannabinoid and opioid receptors in a mouse model of diabetic neuropathy. *Pain.* 2021;163(7):1414-23.
63. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther.* 2002;95:127-35.
64. Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, Piscitelli F, Petrosino S, Di Marzo V, Przewlocka B. Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB1- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology.* 2012;62(4):1746-55.

65. Guindon J, Desroches J, Beaulieu P. The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonol glycerol are mediated by cannabinoid CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;150(6):693-701.
66. Ross RA, Coutts AA, McFarlane SM, Anavi-Goffer S, Irving AJ, Pertwee RG, MacEwan DJ, Scott RH. Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurons: implications for antinociception. *Neuropharmacology.* 2001;40(2):221-32.
67. Maresz K, Carrier EJ, Ponomarev ED, Hillard CJ, Dittel BN. Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *J Neurochem.* 2005;95(2):437-45.
68. Romero-Sandoval A, Eisenach JC. Spinal cannabinoid receptor type 2 activation reduces hypersensitivity and spinal cord glial activation after paw incision. *Anesthesiology.* 2007;106(4):787-94.
69. Baek JH, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. Cannabinoid CB2 receptor expression in the rat brainstem cochlear and vestibular nuclei. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(9):961-7.
70. Romero-Sandoval A, Nutile-McMenemy N, DeLeo JA. Spinal microglial and perivascular cell cannabinoid receptor type 2 activation reduces behavioral hypersensitivity without tolerance after peripheral nerve injury. *Anesthesiology.* 2008;108(4):722-34.
71. Roche M, Finn DP. Brain CB2 receptors: Implications for neuropsychiatric disorders. *Pharmacologicals.* 2010;3(8):2517-33.
72. Hsieh GC, Pai M, Chandran P, Hooker BA, Zhu CZ, Salyers AK, Wensink EJ, Zhan C, Carroll WA, Dart MJ, Yao BB, Honore P, Meyer MD. Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Br J Pharmacol.* 2011;162(2):428-40.
73. Svíženská IH, Brázda V, Klusáková I, Dubový P. Bilateral changes of cannabinoid receptor type 2 protein and mRNA in the dorsal root ganglia of a rat neuropathic pain model. *J Histochem Cytochem.* 2013;61(7):529-47.
74. Zhang HY, Gao M, Liu QR, Bi GH, Li X, Yang HJ, Gardner EL, Wu J, Xi ZX. Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(46):E5007-15.
75. Concannon RM, Okine BN, Finn DP, Dowd E. Differential upregulation of the cannabinoid CB2 receptor in neurotoxic and inflammation-driven rat models of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2015;269:133-41.
76. Shiue SJ, Peng HY, Lin CR, Wang SW, Rau RH, Cheng JK. Continuous intrathecal infusion of cannabinoid receptor agonists attenuates nerve ligation-induced pain in rats. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(4):499-506.
77. Gonçalves TC, Londe AK, Albano RI, de Araújo Júnior AT, de Aguiar Azeredo M, Biagioni AF, Vasconcellos TH, Dos Reis Ferreira CM, Teixeira DG, de Souza Crippa JA, Vieira D, Coimbra NC. Cannabidiol and endogenous opioid peptide-mediated mechanisms modulate antinociception induced by transcutaneous electrostimulation of the peripheral nervous system. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):82-9.
78. Ludtke DD, Siteneski A, Galassi TO, Buffon AC, Cidral-Filho FJ, Reed WR, Salgado ASI, Dos Santos ARS, Martins DF. High-intensity swimming exercise reduces inflammatory pain in mice by activation of the endocannabinoid system. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30(8):1369-78.
79. Madeira F, Brito RN, Emer AA, Batisti AP, Turnes BL, Salgado ASI, Cidral-Filho FJ, Mazzardo-Martins L, Martins DF. The role of spinal inhibitory neuroreceptors in the antihyperalgesic effect of warm water immersion therapy. *Braz J Phys Ther.* 2021;25(1):56-61.
80. Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, Katona I, Zeilhofer HU. Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB1 cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci.* 2018;38(2):322-34.
81. Jergova S, Perez C, Imperial JS, Gajavelli S, Jain A, Abin A, Olivera BM, Sagen J. Cannabinoid receptor agonists from *Conus* venoms alleviate pain-related behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;205:173182.
82. Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, Bisogno T, Rossi F, Maione S, Di Marzo V. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology.* 2007;52(2):415-22.
83. Starowicz K, di Marzo V. Non-psychoactive analgesic drugs from the endocannabinoid system: "Magic bullet" or "multiple-target" strategies? *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1-3):41-53.
84. Helyes Z, Németh J, Thán M, Bölskei K, Pintér E, Szolcsányi J. Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat. *Life Sci.* 2003;73(18):2345-53.
85. Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2006;50(7):814-23.
86. Desroches J, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. Modulation of the anti-nociceptive effects of 2-arachidonol glycerol by peripherally administered FAAH and MGL inhibitors in a neuropathic pain model. *Br J Pharmacol.* 2008;155(6):913-24.
87. Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, Guan Y, Pan HL, Ren K, Xu Y, Zhang L. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med.* 2012;209(6):1121-34.
88. Vigil JM, Montero MA, Pentkowski NS, Diviant JP, Orozco J, Ortiz AL, Rael LJ, Westlund KN. The therapeutic effectiveness of full spectrum hemp oil using a chronic neuropathic pain model. *Life.* 2020;10(5):69.
89. Abraham AD, Leung EJJ, Wong BA, Rivera ZMG, Kruse LC, Clark JJ, Land BB. Orally consumed cannabinoids provide long-lasting relief of allodynia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(7):1105-14.
90. Casey SL, Arwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain.* 2017;158:2452-60.
91. Sideris A, Piskoun B, Russo L, Norcini M, Blanck T, Recio-Pinto E. Cannabinoid 1 receptor knockout mice display cold allodynia, but enhanced recovery from spared-nerve injury-induced mechanical hypersensitivity. *Mol Pain.* 2016;12:1744806916649191.
92. Wilkerson JL, Gentry KR, Dengler EC, Wallace JA, Kerwin AA, Armijo LM, Kuhn MN, Thakur GA, Makriyannis A, Milligan ED. Intrathecal cannabidiol (CB2)R agonist, AM1710, controls pathological pain and restores basal cytokine levels. *Pain.* 2012 May;153(5):1091-106.
93. Kinsey SG, Naidu PS, Cravatt BF, Dudley DT, Lichtman AH. Fatty acid amide hydrolase blockade attenuates the development of collagen-induced arthritis and related thermal hyperalgesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(4):718-25.
94. Cabañero D, Ramírez-López A, Drewes E, Schmöle A, Otre DM, Wawrzczak-Bargiela A, Huerga Encabo H, Kummer S, Ferrer-Montiel A, Przewlocki R, Zimmer A, Maldonado R. Protective role of neuronal and lymphoid cannabinoid CB2 receptors in neuropathic pain. *Elife.* 2020;9:e55582.
95. Elmes SJR, Jhaveri MD, Smart D, Kendall DA, Chapman V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Neurosci.* 2004;20(9):2311-20.
96. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, Aboud M, Maione S, Comei S, Gobbi G. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136-50.
97. Harris HM, Sufka KJ, Gul W, Elshohly MA. Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on cisplatin-induced neuropathy in mice. *Planta Med.* 2016;82(13):1169-72.
98. Schuelert N, McDougall JJ. Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):145-53.
99. Akopian AN, Ruparel NB, Patwardhan A, Hargreaves KM. Cannabinoids desensitize capsaicin and mustard oil responses in sensory neurons via TRPA1 activation. *J Neurosci.* 2008;28(5):1064-75.
100. Hama A, Sagen J. Centrally mediated antinociceptive effects of cannabinoid receptor ligands in rat models of nociception. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;100(2):340-6.
101. Sánchez Robles EM, Bagües Arias A, Martín Fontelles MI. Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. *Eur J Pain.* 2012;16(8):1116-27.
102. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-Hydroxyethyl) hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996;300(3):227-36.
103. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andrekos E, Mechoulam R, Feldmann M. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9561-6.
104. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain.* 2012;16(5):676-89.
105. Nackley AG, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal Fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience.* 2003;119(3):747-57.
106. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, Dunner K Jr, Salimpour P, Decker WK, Halpert MM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain.* 2020;161(9):2191-202.
107. Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1507-19.
108. Macari DM, Gbadamosi B, Baiyesimi I, Gaikazian S. Medical cannabis in cancer patients: a survey of a community hematology oncology population. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(9):636-9.
109. Luckett T, Phillips J, Lintzeris N, Allsop D, Lee J, Solowij N, Martin J, Lam L, Aggarwal R, McCaffrey N, Currow D, Chye R, Lovell M, McGregor I, Agar M. Clinical trials of medicinal cannabis for appetite-related symptoms from advanced cancer: a survey of preferences, attitudes and beliefs among patients willing to consider participation. *Intern Med J.* 2016;46(11):1269-75.
110. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zacher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kansagara D. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):319-31.
111. Chang Y, Zhu M, Vannabouathong C, Mundi R, Chou RS, Bhandari M. Medical cannabis for chronic noncancer pain: a systematic review of health care recommendations. *Pain Res Manag.* 2021;4:2021:8857948.
112. Gazendam A, Nucci N, Gouveia K, Abdel Khalik H, Rubinger L, Johal H. Cannabinoids in the management of acute pain: a systematic review and meta-analysis. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(4):290-7.
113. Aly E, Masocha W. Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: a systematic review. *IBRO Neurosci Rep.* 2021;10:109-18.
114. 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;159(10):1906-7.

115. Wright P, Walsh Z, Margolese S, Sanchez T, Arlt S, Belle-Isle L, St Pierre M, Bell A, Daeninck P, Gagnon M, Lacasse G, MacCallum C, Mandarino E, Yale J, O'Hara J, Costiniuk C. Canadian clinical practice guidelines for the use of plant-based cannabis and cannabinoid-based products in the management of chronic non-cancer pain and co-occurring conditions: protocol for a systematic literature review. *BMJ Open*. 2020;10(5):e036114.
116. Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13: 1179544120906461.
117. Longo R, Oudshoorn A, Befus D. Cannabis for chronic pain: a rapid systematic review of randomized controlled trials. *Pain Manage Nurs*. 2021;22(2):141-9.
118. Guillouard M, Authier N, Pereira B, Soubrier M, Mathieu S. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60(2):549-56.
119. Okusanya BO, Asaolu IO, Ehiri JE, Kimaru LJ, Okechukwu A, Rosales C. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. *Syst Rev*. 2020;9(1):167.
120. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-66.
121. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. 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;159(10):1932-54.
122. First L, Douglas W, Habibi B, Singh JR, Sein MT. Cannabis use and low-back pain: a systematic review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(4):283-9.
123. 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;125(5):1638-52.
124. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182.
125. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):12.
126. Kurliyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and efficacy of medicinal cannabis in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2021;27(3):198-213.
127. 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;20:E755-96.
128. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – an overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018;22(3):455-70.
129. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(3):268-80.
130. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz*. 2019;33(5):424-36.
131. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(1):7-14.
132. Madden K, George A, van der Hoek NJ, Borim FM, Mammen G, Bhandari M. Cannabis for pain in orthopedics: a systematic review focusing on study methodology. *Can J Surg*. 2019;62(6):367-8.
133. 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;75(11):1118-27.
134. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016;30(1):47-61.
135. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, Busler JN, Michel JS, Pangelinan MM, Sutherland MT, Younger JW, Gonzalez R, Robinson JL. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019;27(4):370-82.
136. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management : an overview of systematic reviews. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S67-79.
137. Bell RF, Kalso EA. Cannabinoids for pain or profit? *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S125-6.
138. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendlar T, Jacob G, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91:e1285-94.
139. Naccache DD. Cannabis alleviates neuropathic pain and reverses weight loss in diabetic neuropathic cachexia in a previous heroin abuser. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020;2020:20-0108.
140. Odonkor CA, AlFarra T, Adekoya P, Orhurhu V, Rodríguez T, Sottosanti E, Kaye AD. Dorsal column stimulation and cannabinoids in the treatment of chronic nociceptive and neuropathic pain: a review of the clinical and pre-clinical data. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(2):103-18.
141. Dykukha I, Malessa R, Essner U, Überall MA. Nabiximols in chronic neuropathic pain: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pain Med*. 2021;22(4):861-74.
142. Lee G, Groveby B, Furnish T, Wallace M. Medical cannabis for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(1):8.
143. Andreea MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DJ, Prasad H, Wilsley B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain*. 2015;16(12):1221-32.
144. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med*. 2021;21(6):479-506.
145. O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:104-9.
146. Johal H, Vannabouathong C, Chang Y, Zhu M, Bhandari M. Medical cannabis for orthopaedic patients with chronic musculoskeletal pain: does evidence support its use? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20937968.
147. Bebee B, Taylor DM, Bourke E, Pollack K, Foster L, Ching M, Wong A. The CAN-BACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain. *Med J Aust*. 2021;214(8):370-5.
148. Kim TE, Townsend RK, Branch CL, Romero-Sandoval EA, Hsu W. Cannabinoids in the treatment of back pain. *Neurosurgery*. 2020;87(2):166-75.
149. Cameron EC, Hemingway SL. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). *J Cannabis Res*. 2020;2(1):19.
150. Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, Kaye AD, Viswanath O, Urits I. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):617-31.
151. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18440.
152. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-31.
153. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the management of pain. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):273-86.
154. Zylla DM, Eklund J, Gilmore G, Gavenda A, Guggisberg J, VazquezBenitez G, Pawloski PA, Arneson T, Richter S, Birnbaum AK, Dahmer S, Tracy M, Dudek A. A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):7471-8.
155. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, Lintzeris N, Khor KE, Farrell M, Smith A, Le Foll B. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752-65.
156. Gusho CA, Court T. Cannabidiol: a brief review of its therapeutic and pharmacologic efficacy in the management of joint disease. *Cureus*. 2020;12(3):e7375.
157. Abdallah FW, Hussain N, Weaver T, Brull R. Analgesic efficacy of cannabinoids for acute pain management after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45:509-19.
158. Jugl S, Okpeku A, Costales B, Morris EJ, Alipour-Haris G, Hincapie-Castillo JM, Stetten NE, Sajdeya R, Keshwani S, Joseph V, Zhang Y, Shen Y, Adkins L, Winterstein AG, Goodin A. A mapping literature review of medical cannabis clinical outcomes and quality of evidence in approved conditions in the USA from 2016 to 2019. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2021;4(1):21-42.
159. Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Belton J, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Finn DP, Finnerup NB, Fisher E, Fogarty AE, Gilron I, Hohmann AG, Kalso E, Krane E, Mohiuddin M, Moore RA, Rowbotham M, Soliman N, Wallace M, Zinboonyahoon N, Rice ASC. International Association for the Study of Pain Pre-identical Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S117-S124.

