

Uso de cannabis e seus derivados no manejo da dor crônica: revisão sistemática

Use of cannabis and its derivatives in chronic pain management: systematic review

Dorgival Nafs Pinto da Silva Lopes-Júnior¹, Breno de Medeiros Bonfim¹, Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto¹, Alexandre Magno da Nóbrega Marinho¹

DOI 10.5935/2595-0118.20230089-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor crônica é uma condição clínica que atinge parte importante da população brasileira e mundial, afetando significativamente a vida dessas pessoas. As propriedades medicinais da Cannabis vêm sendo exploradas por milênios, mas recentemente seu uso para alívio dos sintomas da dor crônica tem aumentado.

CONTEÚDO: Foi conduzida uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar o uso de cannabis e seus derivados no manejo da dor crônica, analisando seus potenciais efeitos adversos e sua segurança. Para isso, foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Cochrane Library e BVS, buscando estudos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, espanhol ou inglês, utilizando os descritores MeSH e termos livres relevantes. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos, com pelo menos 10 participantes em cada braço de comparação e com no mínimo 2 semanas de intervenção. Após a triagem dos autores, foi procedida a análise quantitativa de 4 ensaios clínicos (586 pacientes), que foram analisados para os desfechos de: pacientes com redução da intensidade da dor

50% ou 30% em relação à linha de base, melhora na intensidade média da dor, descontinuidade devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves e qualquer efeito adverso.

CONCLUSÃO: Não foram encontradas evidências de alta qualidade quanto à avaliação dos desfechos de eficácia, segurança ou de efeitos adversos relacionados ao uso de tratamentos derivados da cannabis no manejo de dor crônica, não podendo ser produzidas recomendações ou restrições nesses aspectos, ficando o uso dessas modalidades terapêuticas sujeito a análise individual.

Descritores: Canabidiol, Cannabis, Dor crônica, Dronabinol, Revisão sistemática

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic pain is a clinical condition that affects an important part of the Brazilian and world population, significantly affecting their lives. The medicinal properties of Cannabis have been explored for millennia, but recently its use for the relief of chronic pain symptoms has increased.

CONTENTS: A systematic review was carried out with the objective of evaluating the use of cannabis and its derivatives in the management of chronic pain, analyzing its potential side effects and safety. For this, the following databases were used: PubMed, Embase, Cochrane Library and BVS, searching for studies published in the last 5 years, in Portuguese, Spanish or English, using MeSH descriptors and relevant free terms. Randomized, double-blind clinical trials with at least 10 participants in each comparison arm and with at least 2 weeks of intervention were included. After screening the authors, a quantitative analysis of 4 clinical trials (586 patients) was performed, which were analyzed for the outcomes of: patients with 50% or 30% reduction in pain intensity compared to baseline, improvement in pain intensity average pain, discontinuation due to adverse effects, serious adverse effects, and any adverse effects.

CONCLUSION: The analysis did not yield high-quality evidence pertaining to the evaluation of efficacy, safety, or adverse effects associated with the use of cannabis-derived treatments in the management of chronic pain. Consequently, the formulation of recommendations or restrictions in these regards is not feasible, leaving the utilization of these therapeutic modalities subject to individual assessment.

Keywords: Cannabidiol, Cannabis, Chronic pain, Dronabinol, Systematic review.

Dorgival Nafs Pinto da Silva Lopes-Júnior – <https://orcid.org/0009-0009-1193-2085>;
Breno de Medeiros Bonfim – <https://orcid.org/0009-0005-8632-5571>;
Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto – <https://orcid.org/0000-0003-4444-9689>;
Alexandre Magno da Nóbrega Marinho – <https://orcid.org/0000-0003-3885-4338>.

1. Universidade Federal de Campina Grande, Disciplina de Neurologia, Campina Grande, PB, Brasil.

Apresentado em 06 de julho de 2023.

Aceito para publicação em 11 de outubro de 2023.

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

DESTAQUES

- O tratamento tradicional da dor crônica consiste no uso de fármacos analgésicos e modalidades de tratamento fisioterapêutico de resposta variável, com resultados de melhora pouco duradouros.
- A variedade das escalas para a medição da dor, ainda maior nesta revisão devido à variedade de condições incluídas, dificulta a generalização do uso de tratamentos derivados da cannabis para o tratamento da dor crônica nessas condições.
- Para o uso de tratamentos derivados da cannabis para dor crônica é necessária uma avaliação criteriosa de cada situação, individualmente.

Editor associado responsável: Edilson da Silva Machado
<https://orcid.org/0000-0002-0332-572X>

Correspondência para:

Dorgival Nafs Pinto da Silva Lopes-Júnior

E-mail: dorgivalnafs@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

A dor é um sintoma que pode permanecer por um longo período, sendo o período de três meses um marco temporal para a definição de dor crônica (DC). Nessas situações, a dor torna-se um problema em si, e diversas condições podem levar à cronificação da dor, como lesões nervosas, doenças autoimunes e doenças osteomioarticulares¹. O impacto da dor crônica na saúde da população mundial e o aumento de prevalência nos últimos anos alertam para a necessidade de abordagens terapêuticas para seu tratamento². Dados de prevalência de DC em adultos variam entre 20% nos Estados Unidos e quase 40% no Brasil^{3,4}.

A definição da dor enquanto “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”, abrangendo dessa forma tanto aspectos sensoriais como emocionais¹, justifica uma abordagem multidisciplinar para o tratamento dessa condição⁵⁻⁷. Além disso, a DC está associada ao comprometimento na qualidade do sono, capacidade de realização das atividades diárias, desempenho no trabalho, vida social e saúde mental, inclusive com associação de transtornos psicológicos como ansiedade^{6,8,9}.

O tratamento tradicional da DC consiste no uso de fármacos analgésicos e modalidades de tratamento fisioterapêutico de resposta variável, com resultados de melhora pouco duradouros¹. Um alto custo está associado às consultas frequentes das pessoas com DC, pela busca por atendimento médico, exames complementares, atendimentos com fisioterapeuta, psicólogo, além do custo com fármacos. Adicionado às despesas indiretas de baixa produtividade da pessoa com DC, calcula-se um fardo elevado para a sociedade¹⁰⁻¹². Além dos resultados variáveis em resposta ao tratamento convencional com alívio parcial da dor¹³, o uso prolongado de fármacos, como opioides, está associado a efeitos adversos indesejados e possibilidade de dependência¹⁴, assim estratégias de abordagem com melhor tolerabilidade e melhor qualidade de evidência são alvo de busca nos ensaios clínicos^{15,16}.

Dentre as novas opções farmacológicas, estudos clínicos randomizados investigaram a ação de dois dos canabinoides mais estudados e com maiores propriedades terapêuticas, o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD)^{17,18}. O THC é um composto com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias¹⁹, o que o torna tema frequente em pesquisas para o tratamento de condições como a DC, controle de náuseas e vômitos em pacientes de quimioterapia, e aumento no apetite de pacientes com anorexia¹⁸. O dronabinol corresponde à forma sintética do THC, que foi aprovada para uso em vários países, como Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Reino Unido (BfArM, FDA, Health Canada, NICE). A FDA possui aprovação desde 1985, sendo o fármaco atualmente aprovado para tratamento de náuseas e vômitos e perda de apetite em situações especiais, além de ser também utilizado *off-label* para o tratamento da DC²⁰. O CBD, diferentemente do THC, não possui propriedades psicoativas e ainda não possui um mecanismo de ação totalmente compreendido, mas possui efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, podendo apresentar menor potencial de efeitos adversos que o THC²¹. Os estudos se concentraram no uso terapêutico para tratamento de epilepsia, ansiedade, dor crônica, distúrbios do sono e controle de doenças inflamatórias crônicas¹⁸.

Diante das diferentes interações dos canabinoides com os mecanismos envolvidos na modulação da dor^{19,22,23}, o seu potencial terapêutico em pacientes com DC tem sido investigado^{17,18}, englobando as suas variadas apresentações, doses, vias de administração e etiologias de DC^{18,24}.

Assim, o objetivo deste estudo foi elucidar evidências disponíveis provenientes de ensaios clínicos randomizados com a utilização da cannabis e seus derivados no tratamento da DC disponíveis nas bases de dados de artigos científicos, buscando identificar o seu perfil de eficácia e de segurança e efeitos adversos provenientes dessa intervenção, por meio da análise qualitativa e com uso de medidas estatísticas para aferir o efeito promovido pela potencial medida terapêutica.

CONTEÚDO

Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática, que seguiu as recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)²⁵.

Esta pesquisa executou uma estratégia de busca detalhada, utilizando os descritores MeSH X e Y e termos livres relevantes associados a operadores booleanos ‘OR’ e ‘AND’. A estratégia de busca foi aplicada nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Cochrane Library e BVS, publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, espanhol, inglês, conforme apresentado nas tabelas de 1 a 4.

Tabela 1. Estratégia de busca

Biblioteca Virtual da Saúde
1. <i>Chronic Pain</i> (Descritores em Ciências da Saúde - DeCS)
2. <i>AND</i>
3. <i>Cannabis</i>
a. <i>OR</i>
b. <i>Cannabidiol</i>
c. <i>OR</i>
d. <i>Dronabinol</i>
e. <i>OR</i>
f. <i>Tetrahydrocannabinol</i>
4. Filtro: Texto completo: Disponível
5. Filtro: Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado
6. Filtro: Idiomas: Inglês, Espanhol, Português
7. Filtro: Texto completo disponível
8. Filtro: Intervalo de ano de publicação: 2018 a 2023
EMBASE
Na aba de busca avançada, utilizando os termos Emtree (Embase Subject Headings)
#1 <i>Chronic pain'/exp</i>
#2 <i>Cannabis'/exp OR cannabidiol/exp OR dronabinol/exp OR tetrahydrocannabinol/exp</i>
#3 #1 AND #2
#4 #1 AND #2 AND <i>[randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2018-2023]/py</i>
Pubmed
Utilizando termos MeSH (Medical Subject Headings)
1. (<i>Chronic pain</i>)
2. <i>AND</i>
3. <i>((((cannabis) OR (cannabidiol)) OR (dronabinol)) OR (tetrahydrocannabinol))</i>
4. Filtro: <i>Full text</i>
5. Filtro: <i>Randomized Controlled Trial</i>
6. Filtro: <i>English, Portuguese, Spanish</i>
7. Filtro: <i>Humans</i>
8. Filtro: <i>in the last 5 years</i>

Continua...

Tabela 1. Estratégia de busca – continuação

COCHRANE
Na aba de busca avançada, utilizando os termos MeSH (Medical Subject Headings)
#1 [Chronic Pain]/explode all trees]
#2 [Cannabis]/exp
#3 [Cannabidiol or dronabinol or tetrahydrocannabinol]:ti, ab, kw
#4 #2 OR #3
#5 #1 AND #4
#6 Filtro: "Trials"
#7 Filtro: Custom year range 2018-2023

Seleção de estudos

Dois revisores independentes (BM e DN) realizaram a triagem inicial dos títulos e resumos, com base nos critérios de inclusão predefinidos: ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos, que avaliaram o uso da cannabis no tratamento da DC em humanos, com texto completo publicado. Os critérios de exclusão foram: ensaios com menos de 10 participantes em cada braço de comparação, eficácia da intervenção não constar no desfecho primário, intervenção por tempo menor que duas semanas e necessidade de método de imputação para análise do resultado.

Os estudos selecionados foram submetidos a uma análise completa pelos mesmos dois revisores, que avaliaram a elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, resolvendo as divergências por meio de consenso (Figura 1).

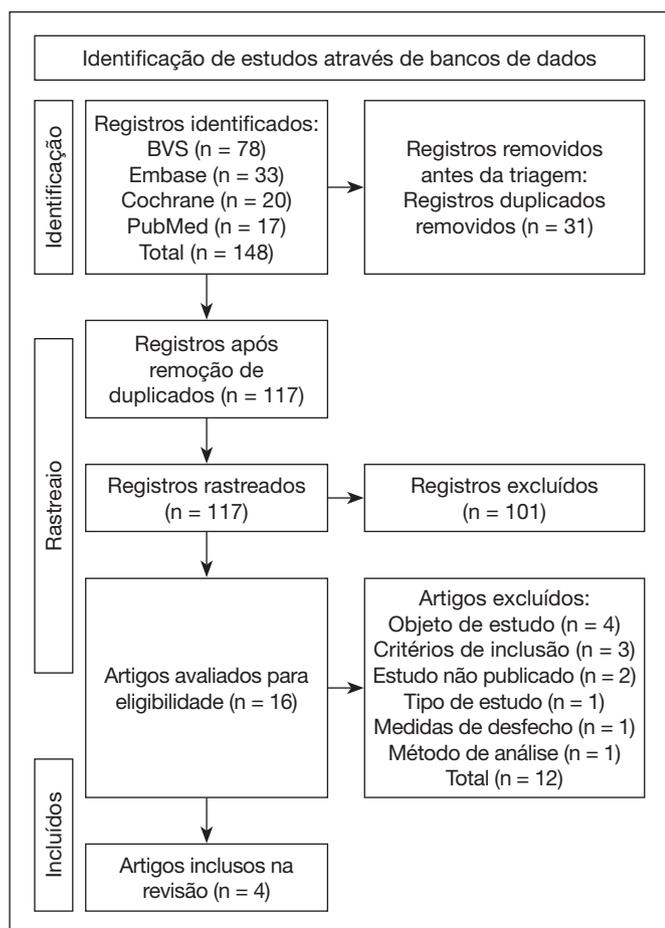


Figura 1. Seleção dos estudos

Avaliação do risco de viés

Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, foi utilizado o instrumento *Risk of Bias* (RoB), da Cochrane. Os mesmos dois revisores independentes (BM e DN) avaliaram o risco de viés para cada estudo utilizando o RoB e classificaram os estudos como de baixo risco, risco incerto ou alto risco de viés em cada domínio de avaliação, tendo resolvido as divergências por meio de consenso (Figura 2), classificando os estudos como: alta qualidade - de zero a dois riscos de viés incerto; qualidade moderada - de três a cinco riscos de viés incerto; e baixa qualidade - de seis a oito riscos de viés incerto, ou, pelo menos, um alto risco de viés²⁶.

Avaliação da qualidade de evidência

A qualidade da evidência foi avaliada com base na metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Os mesmos dois revisores independentes (BM e DN) avaliaram a qualidade da evidência para cada resultado considerado importante para a tomada de decisão, avaliando os domínios de risco de viés, inconsistência, imprecisão, viés de publicação e outros fatores que pudessem afetar a confiança nas estimativas de efeito.

A classificação foi efetuada por meio do software GRADE, na plataforma GRADEpro®, com resultado automatizado após preenchimento dos domínios, quanto à qualidade de evidência em: alta qualidade, moderada qualidade, baixa qualidade e muito baixa qualidade (Tabela 2).

	Gerção de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)	Desfechos incompletos (viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (viés de relato)	Outros vieses
Lichtman et al. ²⁷	?	?	?	?	+	+	?
van Amerongen et al. ²⁸	+	+	+	+	+	+	?
Vela et al. ²⁹	+	+	+	?	+	+	
Xu et al. ³⁰	+	?	+	+	?	+	

Figura 2. Sumário do risco de viés

Tabela 2. Avaliação da Certeza da Evidência – GRADE

Avaliação da certeza		Nº de pacientes		Efeito	Certeza	Importância					
Nº dos estudos	Risco de viés do estudo	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Cannabis] [placebo]	Efeito Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)			
Pacientes com 50% de melhora da dor											
2	ECR	Não grave	Muito grave ^a	Muito grave ^b	Nenhum	3 2 / 2 6 9 (11,9%)	3 0 / 2 6 4 (11,4%)	OR 1,04 (0,60 para 1,79)	4 mais por 1.000 (de 42 menos para 73 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Pacientes com 30% de melhora da dor											
2	ECR	Não grave	Muito grave ^a	Muito grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	8 0 / 2 6 9 (29,7%)	7 1 / 2 6 4 (26,9%)	OR 1,15 (0,78 para 1,68)	28 mais por 1.000 (de 46 menos para 113 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Importante
Média de melhora na escala de dor											
4	ECR	Não grave	Grave ^d	Muito grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	296	290	-	SMD 0,14 SD mais alto (0,03 menor para 0,3 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	Importante
Descontinuidade devido a efeitos adversos											
4	ECR	Não grave	Grave ^d	Muito grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	4 0 / 2 9 6 (13,5%)	3 8 / 2 9 0 (13,1%)	OR 1,08 (0,66 para 1,77)	9 mais por 1.000 (de 41 menos para 80 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Efeitos adversos graves											
4	ECR	Não grave	Grave ^d	Muito grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	4 9 / 2 9 6 (16,6%)	4 5 / 2 9 0 (15,5%)	OR 1,10 (0,70 para 1,75)	13 mais por 1.000 (de 41 menos para 88 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Qualquer efeito adverso											
4	ECR	Não grave	Grave ^d	Muito grave ^b	Viés de publicação altamente suspeito ^c	2 1 2 / 2 9 6 (71,6%)	1 9 8 / 2 9 0 (68,3%)	OR 1,09 (0,40 para 2,96)	18 mais por 1.000 (de 220 menos para 182 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Importante

ECR = ensaio clínico randomizado; a. Se trata de duas populações distintas, um dos artigos²¹ trata de pacientes oncológicos e o outros²⁹ trata de pacientes com psoríase ou OA de mãos.
 b. O IC cruza a linha central.
 c. Mais de 70% dos dados inseridos são provenientes de estudos financiados pela indústria farmacêutica.
 d. Há uma grande variedade de grupos, porém são utilizadas diferentes fármacos, posologias e inclusiva via de administração do fármaco.

Extração e síntese de dados

Os dados relevantes dos estudos incluídos foram extraídos pelos mesmos dois revisores (BM e DN), de maneira independente, incluindo informações sobre desenho do estudo, intervenção, desfechos, resultados e informações relevantes para a avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência, com resolução de discordâncias por meio de discussão. A síntese dos dados foi realizada considerando a heterogeneidade entre os estudos.

Para dados dicotômicos, foi utilizado o modelo de efeito randômico para o cálculo do *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%, calculando o número necessário para tratar (NNT) nos desfechos de eficácia como o inverso da redução de risco absoluto e o valor de corte como 10 para um desfecho benéfico clinicamente relevante³⁸. Para os dados contínuos, foi utilizado o modelo de efeito randômico para o cálculo da diferença média padronizada (Standardised Mean Differences – SMD). Quando o desvio padrão (Standard Deviation – SD) não foi disponibilizado, foi calculado por meio do valor de t, valor de p, IC ou erro padrão (Standard Error – SE). Não foi utilizado um método de imputação para os dados dos estudos incluídos. Para o método de análise dos dados, foi utilizada a análise por intenção de tratar (ITT), para os pacientes que foram randomizados e tomaram pelo menos uma dose do fármaco.

Quanto aos dados derivados de ensaios *crossover*, foi dada a preferência, quando disponibilizado, aos dados referentes ao período anterior ao cruzamento, evitando os vieses inerentes a esse tipo de estudo.

Diante da indisponibilidade, de forma a permitir as comparações, foi realizada a análise dos dados ao final do estudo, uma vez que foi relatado o período de lavagem (*washout*) para evitar o efeito de carregamento, conforme orientado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Medidas do desfecho

Devido à variedade de métodos de avaliação de intervenções no manejo da DC, foram previstos possíveis marcadores de desfecho. Assim, os desfechos dos artigos foram avaliados conforme as recomendações para evidências em DC³¹⁻³³, utilizando as definições da *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) para desfechos substanciais (primários) e moderados (secundários).

Quanto aos definidos como desfechos primários: redução da intensidade da dor em pelo menos 50% em relação à linha de base, alcançar intensidade da dor inferior a 30% na escala da dor e intensidade não pior que dor leve. No entanto, foram avaliados os demais marcadores conforme foram apresentados, como redução da intensidade da dor em pelo menos 30% em relação à linha de base, melhora da intensidade média da dor, impressão global do paciente muito melhor ou acentuadamente melhor, alcançar intensidade da dor inferior a 50% na escala da dor, avaliação funcional ou medida da qualidade de vida.

Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada visualmente através de *forest plots* e utilizando o valor de p e a estatística I^2 , a qual mede a proporção da variabilidade entre os estudos devido à heterogeneidade, em vez do acaso, utilizando $p > 0,05$ para não haver heterogeneidade estatisticamente significativa e $I^2 > 50\%$ como heterogeneidade significativa.

As análises de sensibilidade e de subgrupos não foram possíveis devido ao pequeno número de estudos (4). As análises foram realizadas utilizando o *software Review Manager 5*[®] (RevMan 5). Os resultados foram apresentados em tabelas e/ou figuras, e interpretados considerando a qualidade da evidência e a heterogeneidade encontrada.

RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa estão detalhados em um diagrama PRISMA³⁴. A busca eletrônica alcançou 148 publicações. Procedendo com a remoção de arquivos duplicados por meio do *software* Mendeley[®] (automática e manual), alcançou-se o número de 117 publicações, sendo destas 101 excluídas após leitura de títulos e resumos. Foram excluídos 12 estudos após a leitura completa dos estudos, por motivos ilustrados no diagrama PRISMA. Os quatro estudos restantes foram incluídos nesta revisão.

Estudos incluídos

Esta revisão incluiu dois ensaios clínicos randomizados^{27,29} e dois ensaios clínicos *crossover*^{28,30}. Os estudos incluídos foram publicados entre 2018 e 2021. Uma análise mais detalhada dos estudos se encontra nas tabelas 2 e 3.

Um estudo teve duração muito curta (duas a quatro semanas)²⁸; os outros três estudos tiveram duração curta (quatro a 12 semanas)^{27,29,30}.

Um dos estudos foi multicêntrico²⁷, realizado na Alemanha, Bélgica, Bulgária, Estados Unidos, Estônia, Hungria, Letônia, Lituânia, Polônia, Reino Unido, República Tcheca e Romênia. Os outros três estudos foram unicêntricos: Dinamarca²⁹, Estados Unidos³⁰ e Holanda²⁸. Os tamanhos das amostras variaram de 24 a 399 participantes^{27,30}. Dois estudos foram financiados pela indústria farmacêutica^{27,28}, os demais foram provenientes de fundações interessadas na pesquisa²⁹ ou sem financiadores externos, apenas doação do produto³⁰.

O estudo incluiu pacientes adultos com 18 anos ou mais, portadores de DC, incluindo dor neuropática, das mais variadas origens: oncológica, fibromialgia e demais formas.

Dois dos estudos não relataram contato prévio dos participantes com qualquer forma de cannabis^{27,28}, um dos estudos relatou o contato prévio dos pacientes com cannabis de uso recreacional³⁰ e um colocou a dependência/abuso como fator de exclusão, mas não foi claro quanto ao uso recreacional²⁹.

Com relação aos tipos de fármacos derivados da cannabis utilizados, três dos estudos usaram formas orais de administração, sendo um deles na forma de spray oromucoso THC/CBD (Nabiximols)²⁷, um na forma de THC oral²⁸ e outro de CBD oral²⁹. Um estudo utilizou a forma tópica de administração do CBD³⁰. Todos os estudos²⁷⁻³⁰ compararam seus efeitos com placebo.

Três dos estudos não relataram impedimento quanto ao uso de terapias de resgate para alívio agudo da dor durante os períodos analisados²⁸⁻³⁰. Um dos estudos permitiu apenas um tipo de fármaco de resgate, sendo critério de exclusão o uso acima desse limite²⁷.

Quanto à possibilidade de terapia concomitante, nenhum dos estudos relatou impedimento quanto ao uso concomitante de terapias de base²⁷⁻³⁰, exceto o uso concomitante ou prévio - nos últimos três meses - de corticosteroides²⁹ e alteração na dose do espasmolítico durante o estudo ou trinta dias antes²⁸.

Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés na maioria dos domínios foi de baixo risco de viés em todos os estudos (Figura 2). O risco geral de qualidade dos estudos foi definido de acordo com o critério de risco de viés da Cochrane, sendo dois estudos de alta qualidade^{28,29}, um de qualidade moderada²⁷ e um de baixa qualidade³⁰. O estudo de baixa qualidade, isto é, com alto risco de viés, teve participação inferior a 5% no total da amostra, não havendo necessidade de exclusão do estudo (Tabela 3).

Efeitos das intervenções: desfecho primário

Foram analisados 533 participantes. Trinta e dois (11,9%) dos participantes que foram submetidos aos tratamentos derivados da cannabis e 30 (11,4%) dos participantes do grupo placebo relataram melhora de 50% ou mais na dor [(*Odds Ratio* - OR - 1,04, IC 95% de 0,60 a 1,79); valor de p 0,89; I² = 0%]. NNT foi 200 para o

grupo de intervenção agrupado. De acordo com o predefinido, não há benefício clínico relevante nos tratamentos derivados da cannabis (Figura 3). A qualidade de evidência foi muito baixa, rebaixada devido à evidência indireta (variabilidade de grupos, intervenções) e imprecisão (IC inclui zero).

Foram analisados 586 participantes. Quarenta (13,5%) dos participantes que foram submetidos aos tratamentos derivados da cannabis e trinta e oito (13,1%) dos participantes do grupo placebo relataram pelo menos um efeito adverso [(OR 1,08, IC 95% de 0,66 a 1,77); valor de p 0,75; I² = 0% (Figura 4)].

Foram analisados 586 participantes. Quarenta e nove (16,5%) dos participantes que foram submetidos aos tratamentos derivados da cannabis e 145 (15,5%) dos participantes do grupo placebo relataram efeito adverso grave [(OR 1,10, IC 95% de 0,70 a 1,75); valor de p 0,67; I² = 0% (Figura 5)].

Tabela 3. Estudos incluídos

Autores	Tipo de Estudo	População	Grupos	Intervenção	Desfechos	Notas
Lichtman et al. ²⁷	ECR duplo-cego	Pacientes oncológicos com dor crônica não controlada.	Grupo controle: Idade 60,7; Sexo (H): 52%; Etnia (Branços) 93,4%; Tempo do diagnóstico de câncer 3,3 anos; NRS médio 5,6; Tempo do início da dor 1,7 anos. Grupo intervenção: Idade 59,2; Sexo (H): 55,8%; Etnia (Branços) 93% Tempo do diagnóstico de câncer 3,3 anos; NRS médio 5,6; Tempo do início da dor 1,7 anos.	Nabiximols (spray - mucosa oral) (THC: 27mg/dL CBD: 25mg/dL) vs Placebo. Duração: 2 semanas de titulação da dose + 3 semanas de intervenção.	Pacientes com 50% de melhora na dor, pacientes com 30% de melhora na dor, melhora na intensidade da dor média. Descontinuidade devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves e pacientes com efeitos adversos.	-
van Amerongen et al. ²⁸	ECR Crossover	Pacientes com esclerose múltipla progressiva.	Grupo controle: Idade 51,4 anos; Sexo (H): 33,3%; Tempo de doença: 12,6 anos. Grupo intervenção: Idade 57,3 anos; Sexo (H): 33,3%; Tempo de doença: 10,3 anos.	THC (Oral) 9-29mg/d vs Placebo. Duração: 4 semanas.	Melhora na intensidade da dor média. Descontinuidade devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves e pacientes com efeitos adversos.	Forma de recrutamento não especificada
Vela et al. ²⁹	ECR duplo-cego	Pacientes com Psoríase ou Osteoartrite de mãos.	Grupo controle: Idade 61,5; Sexo (H): 30%; EAV médio 6,1; Distribuição: Artrite psoriásica 42% (28), Osteoartrite de mãos 58% (38). Grupo intervenção: Idade 62; Sexo (H): 40%; EAV médio 5,2; Distribuição: Artrite psoriásica 44% (31), Osteoartrite de mãos 56% (39).	CBD (oral) 20-30mg/d vs Placebo. Duração: 12 semanas.	Pacientes com 50% de melhora na dor, pacientes com 30% de melhora na dor, melhora na intensidade da dor média. Descontinuidade devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves e pacientes com efeitos adversos.	Não fala no método de recrutamento.
Xu et al. ³⁰	ECR Crossover	Pacientes com neuropatia periférica nos membros inferiores.	Grupo controle: Idade 66,6 anos; Sexo (H): 50%; Uso prévio de CBD (n): 5 participantes; Etiologia da dor neuropática (n): 9 diabetes mellitus, 2 farmacológica, 2 idiopática, 1 embolismo. Grupo intervenção: Idade 69,5 anos; Sexo (H): 73,3%; Uso prévio de CBD (n): 2 participantes; Etiologia da dor neuropática (n): 9 diabetes mellitus, 1 farmacológica 1 idiopática, 1 dor ciática.	Óleo de CBD (Tópico) (250 mg CBD/3 fl. oz) vs Placebo. Duração: duplo-cego 4 semanas + estudo aberto 4 semanas.	Melhora na intensidade da dor média. Descontinuidade devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves e pacientes com efeitos adversos.	Dados utilizados apenas das 4 primeiras semanas (duplo-cego), excluindo os dados da fase de estudo aberto.

ECR = ensaio clínico randomizado.

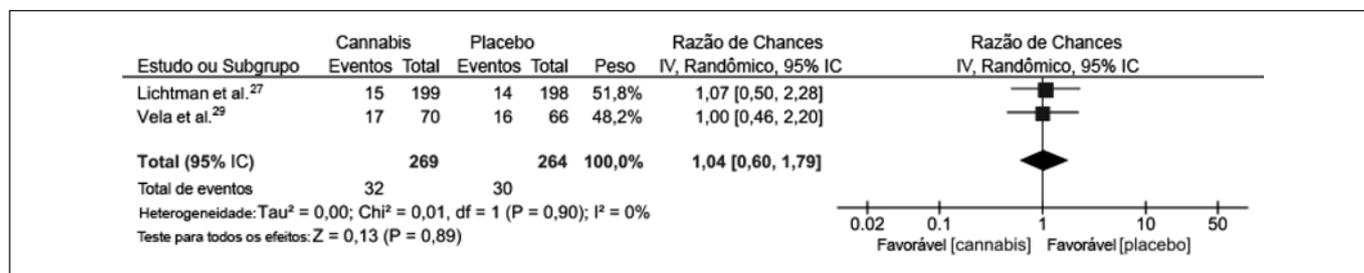


Figura 3. Forest-plot: pacientes com 50% de melhora da dor

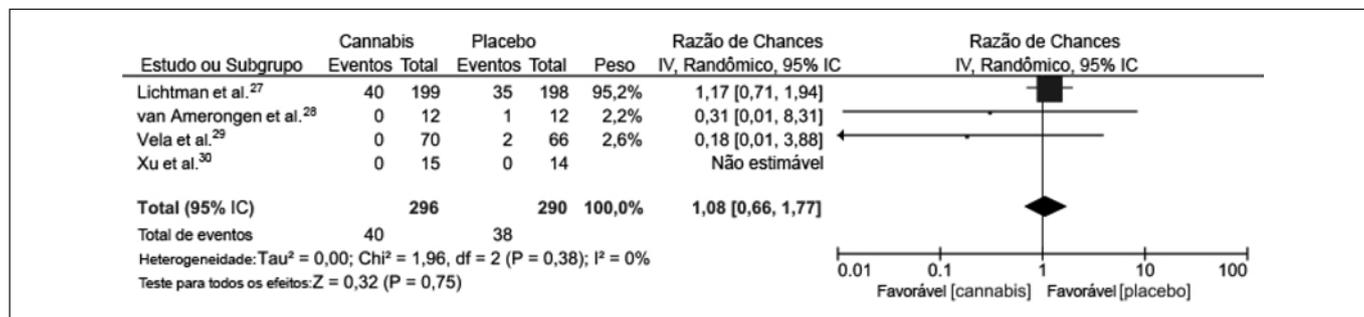


Figura 4. Forest-plot: descontinuidade do estudo devido a efeitos adversos

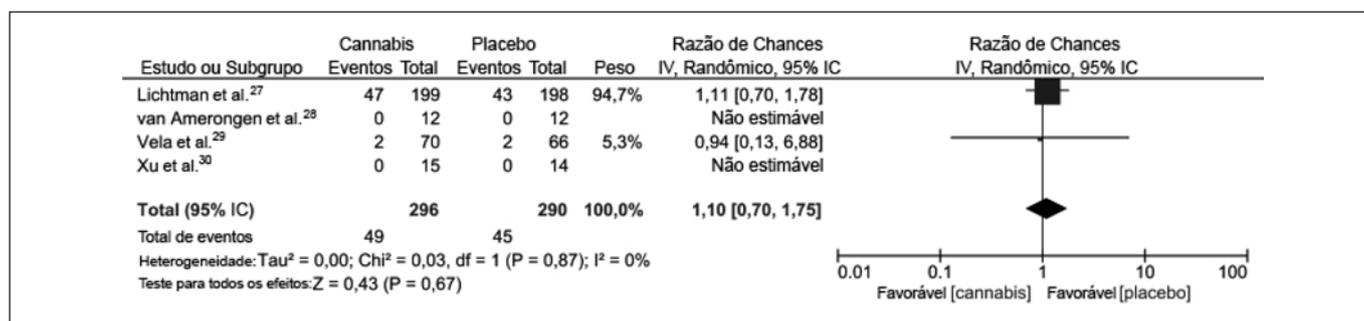


Figura 5. Forest-plot: efeitos adversos graves

Não foram relatados, nos estudos incluídos, os desfechos primários de: alcançar intensidade da dor inferior a 30% na escala da dor e intensidade não pior que dor leve.

Efeitos das intervenções: desfecho secundário

Foram analisados 533 participantes. Oitenta (29,7%) dos participantes que foram submetidos aos tratamentos derivados da cannabis e setenta e um (26,9%) dos participantes do grupo placebo relataram

uma melhora de 30% ou mais na dor [(OR 1,15, IC 95% de 0,78 a 1,68); valor de p 0,89; I² = 0%]. NNT foi 36 para o grupo de intervenção agrupado (Figura 6). De acordo com o predefinido, não houve benefício clínico relevante nos tratamentos derivados da cannabis (Figura 3). A qualidade de evidência foi muito baixa, rebaixada devido à evidência indireta (variabilidade de grupos, intervenções), imprecisão (IC inclui zero) e viés de publicação (mais de 70% dos dados foram provenientes de estudos financiados pela indústria farmacêutica).

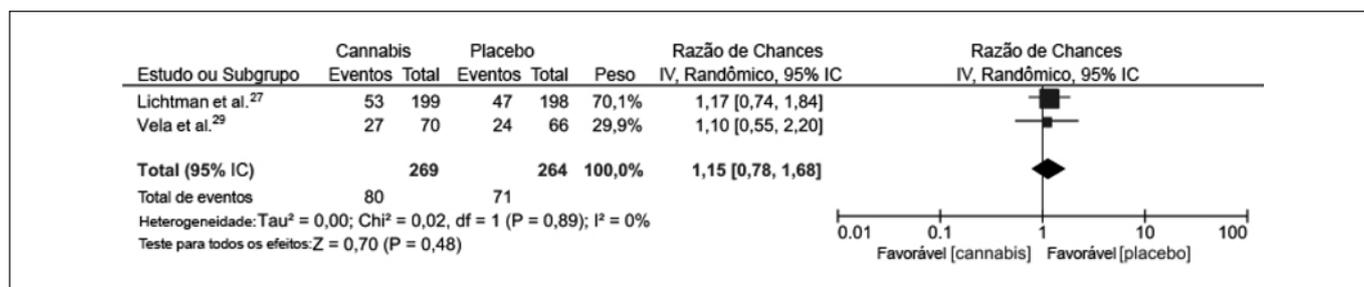


Figura 6. Forest-plot: pacientes com 30% de melhora da dor

Foram analisados 586 participantes. Os tratamentos derivados da cannabis foram superiores ao placebo na redução da intensidade da dor média (Diferença Média Padronizada - SMD - 0,14, IC 95% de 0,30 a 0,03; valor de p 0,10. $I^2 = 0\%$). De acordo com o predefinido, não houve benefício clínico relevante nos tratamentos derivados da cannabis (Figura 7). A qualidade de evidência foi muito baixa, rebaixada devido à evidência indireta (variabilidade de grupos, intervenções), imprecisão (IC inclui zero) e viés de publicação (mais de 70% dos dados são provenientes de estudos financiados pela indústria farmacêutica).

Foram analisados 586 participantes. Duzentos e doze (71,6%) dos participantes que foram submetidos aos tratamentos derivados da cannabis e 198 (68,3%) dos participantes do grupo placebo relataram pelo menos um efeito adverso [(OR 1,09, IC 95% de 0,40 a 2,96); valor de p 0,87; $I^2 = 64\%$ (Figura 8)].

Não foram relatados os desfechos secundários: impressão global do paciente muito melhor ou acentuadamente melhor, alcançar intensidade da dor inferior a 50% na escala da dor, avaliação funcional ou medida da qualidade de vida.

Análise de subgrupos e análise de sensibilidade

Não foi procedida a análise de subgrupos devido à quantidade de estudos ser menor que 10, o que compromete a análise, levando a desproporções quando definidas por subgrupos.

Não foi procedida a análise de sensibilidade devido ao peso do grupo com alto risco de viés³⁰ ser menor que 5%, descartando a necessidade dessa análise.

Heterogeneidade

I^2 foi menor que 50% para pacientes com melhora de 50% ou mais na dor, descontinuidades devido a efeitos adversos, efeitos adversos graves, pacientes com melhora de 30% ou mais na dor, e melhora da intensidade da dor média. Porém, I^2 foi maior que 50% para pacientes com qualquer evento adverso ($I^2 = 64\%$). Não foram encontradas explicações clínicas para a heterogeneidade.

Estudos excluídos

Foram excluídos 12 estudos pelas seguintes razões: três estudos foram excluídos por possuírem objetos diferentes da eficácia do uso de cannabis no tratamento da DC³⁴⁻³⁷; dois por não cumprirem o critério de inclusão quanto ao tempo mínimo de duas semanas de intervenção^{38,39}; dois por não terem resultados publicados^{40,41}; um por não ser duplo-cego randomizado⁴²; um por não cumprir o critério de inclusão quanto ao número mínimo de 10 participantes em cada braço do estudo⁴³; um por não apresentar medidas de desfecho para dor apesar de constar nos desfechos da metodologia⁴⁴; um por apresentar método de análise dos dados diferente de intenção de tratar⁴⁵. Os motivos de exclusão dos estudos encontram-se sumarizados na tabela 4.

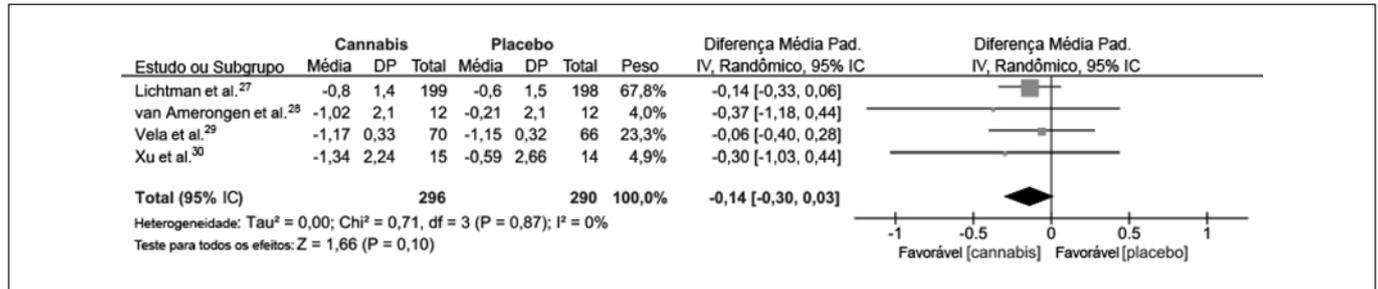


Figura 7. Forest-plot: melhora na intensidade da dor média

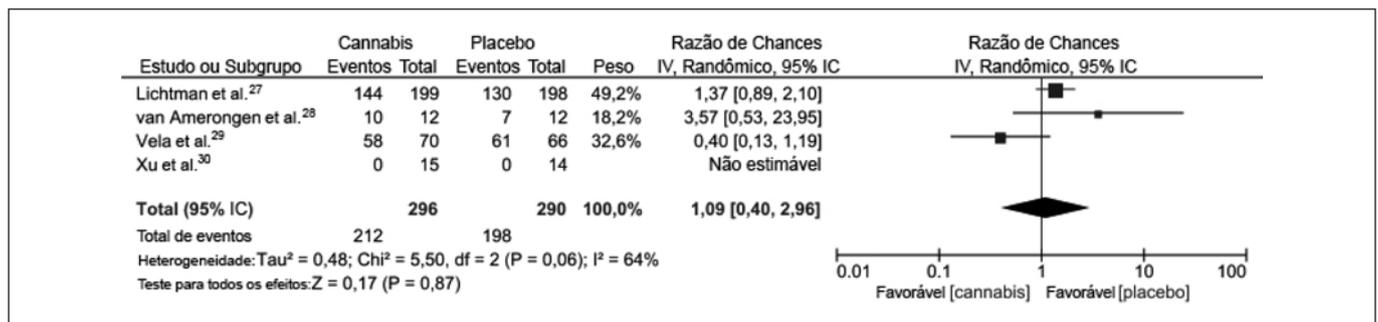


Figura 8. Forest-plot: pacientes acometidos com efeitos adversos

Tabela 4. Estudos excluídos

Estudos	Razão da exclusão
Abrams et al. ⁴⁵	Método de análise dos dados não foi por intenção de tratamento.
Alessandria et al. ³⁴	Objeto do estudo diferente da eficácia de tratamentos derivados da cannabis para dor crônica.
Almog et al. ³⁵	Objeto do estudo diferente da eficácia de tratamentos derivados da cannabis para dor crônica.

Continua...

Tabela 4. Estudos excluídos – continuação

Estudos	Razão da exclusão
Almog et al. ³⁸	Tempo de intervenção menor que duas semanas.
Chaves, Bittencourt e Pelegrini ⁴³	Número de participantes por grupo de tratamento menor que 10 participantes.
Gao et al. ⁴⁴	Não possui medidas de desfecho para dor na fase de tratamento.
NCT03984565 ⁴⁰	Resultados ainda não publicados.
Poli et al. ⁴²	Não é um ensaio clínico duplo-cego randomizado.
Sharon et al. ³⁶	Objeto do estudo diferente da eficácia de tratamentos derivados da cannabis para dor crônica.
Van Dam et al. ⁴¹	Resultados ainda não publicados.
Van de Donk et al. ³⁹	Tempo de intervenção menor que duas semanas.
Weizman et al. ³⁷	Objeto do estudo diferente da eficácia de tratamentos derivados da cannabis para dor crônica.

DISCUSSÃO

Foram incluídos quatro estudos, de quatro a 12 semanas, com 586 participantes. Todos os estudos compararam tratamentos derivados da cannabis com placebo. Os estudos compararam *spray* oromucoso com uma combinação de THC e CBD, THC oral, CBD oral e óleo de CBD tópico, sendo um estudo para cada combinação.

Não houve diferença entre quaisquer tipos de tratamentos derivados da cannabis reunidos e placebo no número de pacientes com melhora substancial (50% ou mais) da dor (muito baixa qualidade de evidência), no número de pacientes com melhora moderada (30% ou mais) da dor (muito baixa qualidade de evidência) ou na redução da intensidade da dor média (muito baixa qualidade de evidência). Não houve diferença nos tratamentos derivados da cannabis colocados conjuntamente quanto a frequência de efeitos adversos graves, saída do estudo devido a efeitos adversos ou quaisquer efeitos adversos. Não houve nenhuma evidência de alta qualidade para qualquer um dos tratamentos derivados da cannabis com valor de tratamento de pacientes com DC.

Vários fatores limitaram a aplicabilidade da evidência nesta revisão: níveis de base dos parâmetros de DC variavam entre os estudos, utilização de escalas de medidas diferentes, formas diferentes de manifestação da dor, heterogeneidade de condições e populações, além de valores amostrais variáveis para cada tipo de condição, não necessariamente refletindo a população geral com DC.

Somado a isso, a variedade de formas ao lidar com pacientes com história de uso prévio tardio ou recente de cannabis nos estudos incluídos, a exclusão no caso de história de dependência, e o não-conhecimento da possibilidade de diferença de efeito terapêutico ou adverso em pacientes com uso prévio. Ademais, as limitações inerentes ao desenho metodológico adotado neste estudo, como o recorte temporal de publicações nos últimos cinco anos e os idiomas analisados, comprometeram a robustez da evidência, por desconsiderar ensaios que poderiam alterar o resultado da análise estatística. Pode-se falar ainda na diferente abordagem quanto a permissão de terapias concomitantes, uso de fármacos de resgate como fatores limitantes na evidência, tempo de duração dos estudos e os momentos de seguimento, o maior com 12 semanas, impossibilitaram a avaliação do desfecho de longo prazo. A aplicabilidade da evidência aos cuidados clínicos de rotina foi limitada devido à exclusão de pacientes com histórico de abuso de substâncias, portadoras de doenças psiquiátricas e gestantes.

A qualidade da evidência para todos os desfechos foi muito baixa devido à evidência indireta e à imprecisão (todos os desfechos medidos cruzaram o intervalo de confiança). Assim, as estimativas de efeitos apresentadas neste estudo estão suscetíveis a importantes mudanças em caso de publicação de pesquisas adicionais com maior qualidade de evidência. Alguns desfechos apresentaram viés de publicação, devido à grande presença de dados provenientes de estudos financiados pela indústria farmacêutica.

Dois dos estudos incluídos nesta revisão utilizaram o desenho *crossover* com duração e tamanhos amostrais reduzidos, sendo um deles com dados apenas da primeira fase³⁰, na tentativa de reduzir os efeitos metodológicos desse tipo de estudo⁴⁶, e o outro relatando um período de carreamento. Esses efeitos podem interferir no resultado de uma meta-análise.

A variedade das escalas para a medição da dor, ainda maior nesta revisão, devido à variedade de condições incluídas, como a dor neuropática (central ou periférica), que possui vários domínios a serem avaliados, ou a fibromialgia, que não consta como condição principal em quaisquer dos estudos, dificulta a generalização do uso de tratamentos derivados da cannabis para o tratamento da DC nessas condições. Também pode ser citado o potencial de atuação na melhoria da qualidade de vida, conforme foi avaliado em pacientes com anemia falciforme⁴⁵, que pode ser útil inclusive no contexto de pacientes oncológicos e com fibromialgia, mas também carece de melhor padronização de escalas.

O tamanho das amostras nos estudos, dois deles com menos de 30 participantes^{28,30}, foi um dos maiores problemas encontrados, que foi potencializado pelo pequeno número de estudos, não alcançando significância estatística em quaisquer dos desfechos avaliados. Como tentativa para evitar o viés de pequenos estudos, foi colocado como critério a necessidade mínima de 10 participantes em cada grupo de intervenção, conforme recomendado para evidências em DC³³. A pequena quantidade de estudos interferiu ainda na possibilidade de avaliação dos resultados encontrados por análise de subgrupos, de sensibilidade e busca por viés de publicação.

O presente estudo apresentou limitações, além das dificuldades citadas anteriormente, como a impossibilidade da realização de imputação de dados para estudos com diferentes medidas de efeito, reduzindo a quantidade de estudos; a maior presença de estudos com método estatístico de complementação de dados faltantes por última observação realizada (LOCF), geralmente resulta em viés no exagero da eficácia da intervenção. Houve necessidade de uso de cál-

culos para preenchimento de dados, o que pode levar à imprecisão na análise. A influência de terapias concomitantes, uso de fármacos de resgate, interferência do uso recreacional prévio nos efeitos positivos ou adversos por variedade ou falha ao serem reportados, interferiu na mensuração e no controle dessas variáveis.

Outras revisões sistemáticas foram realizadas medindo o efeito dos tratamentos derivados da cannabis para variadas etiologias, e em geral os dados são conflitantes quanto à sugestão como um tratamento alternativo para dor neuropática⁴⁷, fibromialgia e artrite reumatoide¹⁷, ou quanto à eficácia para o tratamento da DC de origem neuropática⁴⁸; além de haver escassez de evidências sem viés e de alta qualidade para fibromialgia²⁴.

Como perspectivas sobre essa temática, esta pesquisa propõe que são necessários estudos randomizados duplos-cegos com maior número de participantes, duração de ao menos doze semanas, utilizando medidas de desfecho com maior relevância para a prática clínica nesse tipo de condição, análise dos dados pelo método de intenção de tratar e, ainda, a possibilidade de comparação dessa opção terapêutica com outras já estabelecidas para analgesia.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências avaliadas, pode-se concluir que dentre os ensaios analisados não foram encontradas evidências de alta qualidade quanto à avaliação dos desfechos de eficácia, segurança ou de efeitos adversos relacionados ao uso de tratamentos derivados da cannabis no manejo de DC, não podendo ser produzidas recomendações ou restrições a esses aspectos. Dessa forma, para o uso de tratamentos derivados da cannabis para DC é necessária uma avaliação criteriosa de cada situação individualmente, como a consideração da refratariedade às terapêuticas convencionais e mais estabelecidas ou a possibilidade de associação dessas aos tratamentos derivados da cannabis.

São necessários estudos randomizados duplos-cegos com maior número de participantes, duração de pelo menos 12 semanas, utilizando medidas de desfecho com maior relevância para a prática clínica nesse tipo de condição, análise dos dados pelo método de intenção de tratar e ainda a possibilidade de comparação dessa opção terapêutica com outras já estabelecidas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Dorgival Nafs Pinto da Silva Lopes-Júnior

Análise Estatística, Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Visualização.

Breno de Medeiros Bonfim

Análise Estatística, Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original.

Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto

Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização.

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização.

REFERÊNCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida

- T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):713-37.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
4. de Souza JB, Grossmann E, Perissinotti DMN, de Oliveira Junior JO, da Fonseca PRB, Posso IP. Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. *Pain Res Manag*. 2017;2017:4643830.
5. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Non-pharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):492-504.
6. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.
7. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD000963.
8. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):119-32.
9. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, Borges GL, Bromet EJ, Demyttenear K, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Lepine JP, Haro JM, Levinson D, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Seedat S, Watanabe M. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. 2008;9(10):883-91.
10. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, Kerns R, Von Korff M, Porter L, Helmsick C. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(36):1001-6.
11. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Cousins MJ. Chronic pain and frequent use of health care. *Pain*. 2004;111(1-2):51-8.
12. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998;8;280(2):147-51.
13. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2226-35.
14. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain--misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63.
15. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-45.
16. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Eccleston C, Farrar JT, Rowbotham MC, Bhagwagar Z, Burke LB, Cowan P, Ellenberg SS, Evans SR, Freeman RL, Garrison LP, Iyengar S, Jadad A, Jensen MB, Junor R, Kamp C, Katz NP, Kessler JP, Kopecky EA, Lissin D, Markman JD, Mease PJ, O'Connor AB, Patel KV, Raja SN, Sampaio C, Schoenfeld D, Singh J, Steigerwald I, Strand V, Tive LA, Tobias J, Wasan AD, Wilson HD. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMEDIATE recommended considerations. *Pain*. 2020;161(11):2446-61.
17. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):735-44.
18. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
19. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215.
20. FDA. FDA-Approved Drugs. 2023. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018651>. Acesso em: 14 mar. 2023.
21. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011;6(4):237-49.
22. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(10):515-27.
23. Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. *Drugs*. 2010;70(18):2409-38.
24. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011694.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
26. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefer T, Petzke F, Häuser W. Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz*. 2015;29(1):35-46.
27. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornyeveva E, Fallon MT. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-88.e1.

28. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, Strijers RLM, Killestein J, van Gerven J, Cohen A, Groeneveld GJ. Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of 89-tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2018;40(9):1467-82.
29. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2022;163(6):1206-14.
30. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390-402.
31. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013;68(4):400-12.
32. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN, Brandenburg N, Burke LB, Cella D, Chandler J, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Hertz S, Jadad AR, Katz NR, Kehler H, Kramer LD, Manning DC, McCormick C, McDermott MP, McQuay HJ, Patel S, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Revicki DA, Rothman M, Schmader KE, Stacey BR, Stauffer JW, von Stein T, White RE, Witter J, Zavisic S. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
33. Moore AR, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, McQuay H; AC-TINPAIN writing group of the IASP Special Interest Group (SIG) on Systematic Reviews in Pain Relief and the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group editors. "Evidence" in chronic pain--establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain*. 2010;150(3):386-9.
34. Alessandria G, Meli R, Infante MT, Vestito L, Capello E, Bandini F. Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;196:105990.
35. Almog S. Metered-Dose Cannabis Inhaler Provides Consistent, Dose-Related THC Blood Concentration and Analgesic Effects, in Patients with Chronic Neuropathic Pain. The 2nd International Annual Congress on Controversies on Cannabis-Based Medicines, Barcelona, Spain, May 23-24, 2019. *Med Cannabis Cannabinoids* 19 December 2019;2(2):69-83.
36. Sharon H. Cannabis induces changes in functional brain connectivity that correlate with increased vagal tone and clinical analgesia in chronic neuropathic pain. 30th International Symposium on the Autonomic Nervous System. *Clin Auton Res*. 2019;29:479-546.
37. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, Sharon H. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294.
38. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2020;24(8):1505-16.
39. 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;160(4):860-9.
40. NCT03984565. Sublingual Cannabidiol for Chronic Pain. In: *ClinicalTrials.gov*. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03984565>. Acesso em: 19 mar. 2023.
41. van Dam CJ, van Velzen M, Kramers C, Schellekens A, Olofsen E, Niesters M, Dahan A. Cannabis-opioid interaction in the treatment of fibromyalgia pain: an open-label, proof of concept study with randomization between treatment groups: cannabis, oxycodone or cannabis/oxycodone combination-the SPIRAL study. *Trials*. 2023;24(1):64.
42. Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I, Sannino C. Medical cannabis in patients with chronic pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. a prospective non randomized single arm clinical trial. *Clin Ter*. 2018;169(3):e102-e107.
43. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Med*. 2020;21(10):2212-8.
44. Gao Y, Li Y, Tan Y, Liu W, Ouaddi S, McCoy J, Kovacevic M, Situm M, Stanimirovic A, Li M, Wambier C, Goren A, Zou Y. Novel cannabidiol aspartame combination treatment (JW-100) significantly reduces ISGA score in atopic dermatitis: results from a randomized double-blinded placebo-controlled interventional study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1647-50.
45. Abrams DI, Couey P, Dixit N, Sagi V, Hagar W, Vichinsky E, Kelly ME, Connert JE, Gupta K. Effect of inhaled cannabis for pain in adults with sickle cell disease: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2010874.
46. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):140-9.
47. 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.
48. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.