

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Fisioterapia

Ana Carla Souza Silva

**DERIVADOS DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA DOR
CRÔNICA**

São Paulo

2021

Ana Carla Souza Silva

**DERIVADOS DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA DOR
CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Fisioterapia da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Fisioterapia

Orientadora: Prof. Dra. Annielle Mendes
Brito da Silva.

São Paulo

2021

S578d Silva, Ana Carla Souza

Derivados da Cannabis Sativa no tratamento da dor crônica / Ana Carla Souza – São Paulo, 2021.

32 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Universidade Santo Amaro, 2021.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Annielle Mendes Brito da Silva

1. Canabibiol. 2. Sistema endocanabinóide. 3. Dor. I. Silva, Annielle Mendes Britos da Silva, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

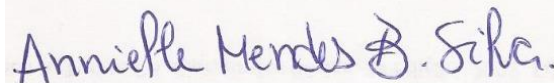
Ana Carla Souza Silva

**DERIVADOS DA CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA
DOR CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Fisioterapia da Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

São Paulo, 20 de maio de 2021.

Banca Examinadora



Prof^ª. Dra. Annielle Mendes Brito da Silva



Prof^ª. Dra. Maysa Mariana Cruz



Dr. Cassiano Sandrini
Fisioterapeuta
CREFITO 36505-F

Prof. Me. Cassiano Sandrini

Conceito final: 9,5

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar e me dar forças.

A minha família, minha mãe Vanusa, irmã Cristina e meu companheiro Felipe, por serem meu alicerce e não me deixarem cair nos momentos mais difíceis, aguentarem meus momentos de surtos, por diversas vezes me darem colo e me incentivarem a ir atrás dos meus sonhos. Amo vocês!

A minha querida orientadora Annielle que apoiou e abraçou a ideia desde o início, por ser tão solícita e gentil.

Aos colegas de classe, grupos de estudo, baterias de estágio, professores, a Associação Atlética Acadêmica, em especial aos amigos que fiz, Thamyres, Lucas T., Lucas P., Ana Marjory, Jean, Karine, Jéssica, Vitor, Juka, Bruno, Júlia, Larissa, Andreza, Raliane, Luciana, e Jacqueline, Suellen e Ingrid que, apesar de termos nos conhecido anos antes da faculdade, sempre se mantiveram presentes mesmo de longe. Aprendemos muito uns com os outros, foram muitas emoções vividas

As profissionais incríveis que me inspiram, Aline Sabadini e Viviane Lara, por terem me proporcionado a oportunidade de fazer parte de uma equipe da qual me traz aprendizados contínuos, acreditaram e não desistiram de mim, juntamente a Thais, Jéssica e Bruna, que acompanharam minhas alterações de humor, angústias e superações.

Aos pacientes por me motivarem a cada atendimento, cada evolução, pelo carinho e confiança.

Gratidão!

Dedico ao Ravi, que mesmo em pouco tempo, veio e iluminou todos ao seu redor.

Agora meu anjinho brilha no céu.

“A esperança é o sonho do homem acordado”

Aristóteles

RESUMO

A planta *Cannabis sativa* é conhecida desde a antiguidade pelo seu potencial psicotrópicos, sendo posteriormente aplicada para uso terapêutico. Por possuir efeitos alucinógenos, a planta foi proibida para o uso e comercialização, mas alguns países utilizam a maconha para fins terapêuticos, o que acontece no Brasil desde 2014. Os canabinóides são os principais componentes químicos encontrados na planta, que atuam no sistema endocanabinóide, interagindo com os receptores CB1 e CB2. Os canabinóides mais abundantes no óleo essencial da *Cannabis sativa* são Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) que vêm sendo estudados por diversos grupos de pesquisas, principalmente para tratamentos de doenças neurodegenerativas, neuromotoras e para cuidados paliativos. O presente trabalho tem como objetivo identificar, por meio de revisão de literatura, as mais recentes aplicações dos canabinóides derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento da dor. A pesquisa compõe-se de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório por meio da busca de artigos científicos em bancos de dados. Foram incluídos na pesquisa os artigos publicados entre os anos 2015 e 2020, que tinham assuntos relacionados ao uso de *Cannabis sativa* e seus derivados para o tratamento da dor. Nove artigos foram selecionados para a discussão e todos os trabalhos escolhidos tinham como proposta avaliar a atividade de CBD e/ou THC em pacientes acometidos por doenças que geravam alguma forma de dor. A forma de administração do CBD deve ser considerada, pois os artigos consultados mostram que a aplicação poderá ser realizada de forma tópica, por via oral ou por via inalatória. Outro trabalho mostrou que para paciente com esclerose múltipla, os efeitos de redução de dores são modestos. Um trabalho de revisão de metanálise revelou que o uso de cannabis medicinal para a dor é concomitante com os tratamentos de depressão e ansiedade, evidenciando os efeitos psicotrópicos desta planta. Com relação às dores neuropáticas crônicas, o uso de THC reduziu significativamente a dor dos pacientes em comparação com o placebo, sendo esta analgesia correlacionado com uma redução na conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior (ACC) e o córtex sensório-motor. Estudos mostram ainda que o tratamento com os canabinóides deve ser a longo prazo, tendo a resposta da redução da dor no período de 12 semanas para pacientes tratados com CBD.

Palavras-chave: canabidiol, sistema endocanabinóide, dor.

ABSTRACT

The Cannabis sativa plant has been known since antiquity for its psychotropic potential, being applied for therapeutic use. Due to its hallucinogenic effects, the plant was banned for use and commercialization, but some countries use marijuana for therapeutic purposes, which has been happening in Brazil since 2014. Cannabinoids are the main chemical components found in the plant, which act in the endocannabinoid system, interacting with CB1 and CB2 receptors. The most abundant cannabinoids in the essential oil of Cannabis sativa are Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), which have been studied by several research groups, mainly for the treatment of neurodegenerative, neuromotor, and palliative care diseases. The present work aims to identify, through a literature review, how the most recent applications of cannabinoids derived from Cannabis sativa for the treatment of pain. The research consists of an exploratory bibliographic review through the search for scientific articles in databases. Included in the research were articles published between the years 2015 and 2020, which related to the use of Cannabis sativa and its derivatives for the treatment of pain. Nine articles were selected for discussion and all papers were chosen to assess CBD and/or THC activity in patients affected by diseases that generated some form of pain. The form of CBD administration should be considered, as the articles consulted show that the application can be carried out topically, orally, or by inhalation. Another study shown for the patient with multiple sclerosis, the pain-reducing effects are modest. A meta-analysis review work revealed that the use of medicinal cannabis for pain is concomitant with treatments for depression and anxiety, highlighting the psychotropic effects of this plant. Concerning chronic neuropathic pain, the use of THC reduced the patients' disease compared to placebo, and this analgesia is correlated with a reduction in functional connectivity between the anterior cingulate cortex (ACC) and the sensorimotor cortex. Studies also show that treatment with cannabinoids must be long-term, with the response of pain reduction within 12 weeks for patients treated with CBD.

Keywords: cannabidiol, the endocannabinoid system, pain.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Justificativa	12
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3.METODOLOGIA	14
3.1 Tipo de estudo e Estratégia de busca	14
3.1 Critérios de seleção	14
3.2 Identificação, seleção e inclusão dos estudos	14
4. REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 Sistema Endocanabinóide	15
4.2 Aplicações terapêuticas dos derivados da <i>Cannabis sativa</i>	17
4.2.1 Esquizofrenia	18
4.2.2 Epilepsia	18
4.2.3 Doença de Alzheimer	19
4.2.4 Doença de Parkison	19
4.2.5 Câncer	20
4.3. Uso da Cannabis medicinal para o tratamento da dor	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, é um arbusto, com ótimo desenvolvimento em regiões tropicais, antigamente conhecida no Brasil como cânhamo da Índia, liamba ou diamba, hoje popularmente conhecida como maconha, ganja ou haxixe quando extraído os tricomas/resina da planta, possui efeitos medicinais e euforizantes conhecidos há mais de 4 mil anos para fins medicinais, lúdicos, religiosos e industriais¹. Possui mais de 400 componentes, onde 60 pertencem ao grupo dos canabinóides, sendo os principais o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o Δ^9 - tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)^{2,3}.

A produção de canabinóides ocorre nos tricomas glandulares epidérmicos, os quais apresentam variações em relação ao tamanho, forma e densidade. O número e a concentração de compostos químicos na Cannabis mudam de acordo com o genótipo, clima, tipo de solo, tempo de cultivo (maturação da planta), poda, cura, modo de preparo com diferentes tipos de cultivo, que vão desde jardim e vasos até técnicas de hidroponia, com luz natural (outdoor) ou artificial (indoor). Conforme apresentado na figura 1, trata-se de uma planta geralmente dióica, apresentando flores macho (estames) e fêmea (pistilos) em plantas separadas, porém pode ser também monóica (hermafroditas), onde se encontra flores de ambos os sexos em uma única planta¹⁻³.

Em 1937, por possuir efeitos alucinógenos, seu cultivo assim como seu consumo foram proibidos. Nos dias atuais, discutimos sobre a legalização da cannabis medicinal e seu uso recreativo, com leis e regulamentos mudando e afrouxando em uma escala global. A descriminalização da maconha para uso médico e recreativo está crescendo, abrindo portas para um novo mercado de produtores de cannabis. No Brasil em 2014, o Conselho Federal de Medicina autorizou por meio da Resolução nº 2.113 / 2014 o uso compassivo do CBD para o tratamento da epilepsia em crianças e adolescentes, refratários aos tratamentos convencionais. Diante disso, em 2017 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução nº 156, de 5 de maio de 2017, permite a cannabis como um componente futuro no registro de medicamentos ou regulamentos a serem discutidos como planta medicinal⁴.

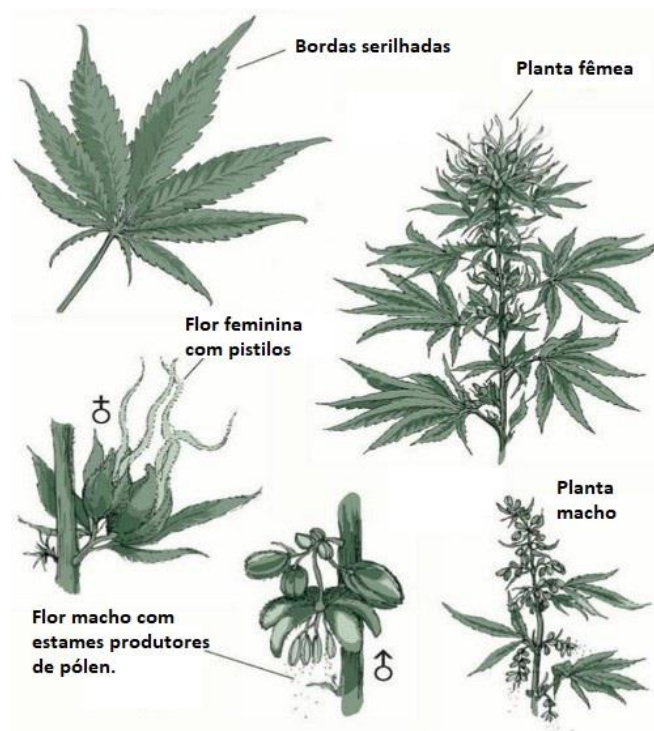


Figura 1. Partes fundamentais da planta *Cannabis sativa*. Importante observar que a planta apresenta estruturas masculinas e femininas. As folhas serrilhadas contêm níveis muito baixos de THC, tendo função de coletar a luz solar para obter energia, realizar a fotossíntese e ajudar na transpiração dos fluídos. As flores masculinas apresentam baixos níveis de canabinóides, as plantas femininas produzem muito mais canabinóides como o THC e o CBD. Imagem adaptada de <https://medium.com/projetominerva/a-anatomia-da-maconha-6ea96d094cbd>. Acesso em 09/05/2021.

A maior concentração de canabinóides presentes na planta estão localizados nos tricomas glandulares epidérmicos, presentes no caule e sésseis. Além de canabinóides responsáveis pelos efeitos medicinais e psicoativos da Cannabis, os tricomas possuem terpenos responsáveis pelas características aromáticas e sabor, além de sua resina atuar como um verniz natural, cobrindo folhas e caules para protegê-los da dessecação, nas condições de altas temperaturas e baixa umidade que a planta costuma crescer ².

Os ingredientes ativos THC, CBD e terpenos (mirceno, limoneno) foram aceitos para uso como tratamento de várias condições, como dor aguda e crônica, doença de Alzheimer, dependência de opióides e nicotina ou transtorno de estresse pós-traumático. A Cannabis medicinal pode ser usada para aliviar os sintomas de esclerose múltipla (EM), doença de Chron e glaucoma. O THC e

o CBD podem ajudar a tratar a náusea causada por quimioterapia, para combater a falta de apetite e perda de peso devido a doenças crônicas. Pesquisas sobre os benefícios do THC, CBD e seus terpenos estão crescendo tão rápido quanto a indústria canábica, dos mais variados seguimentos, desde produtos cosméticos a indústria têxtil, e até mesmo produtos com derivados canabicos para animais de estimação ^{3,4}.

Além das doenças de caráter neurológico, há um fundamento teórico para a eficácia da cannabis no controle da dor e à medida que mais pacientes recorrem à cannabis para o alívio da dor, temos a necessidade de coletar evidências científicas adicionais para avaliar esta atividade ⁵. Desta forma, resolvemos realizar um levantamento bibliográfico sobre o atual uso dos derivados da cannabis para o tratamento e manejo das doenças que levam à dor.

1.1 Justificativa

A cannabis tem sido usada para fins medicinais há milhares de anos. Nos últimos anos, há um debate crescente sobre o uso de cannabis para fins médicos. O termo 'cannabis medicinal' refere-se ao uso recomendado por médicos da planta de cannabis e seus componentes, chamados canabinóides, para tratar doenças ou melhorar os sintomas.

Os canabinóides agem por meio dos receptores canabinóides, mas também afetam as atividades de muitos outros receptores, canais iônicos e enzimas. Diversos estudos usando abordagens farmacológicas e genéticas aumentaram a compreensão sobre os mecanismos da analgesia induzida por canabinóides e forneceram estratégias terapêuticas para o tratamento da dor em humanos.

A dor é uma acompanhante incapacitante em muitas patologias, e o seu controle é uma das mais importantes prioridades terapêuticas para os diversos profissionais da área da saúde. Desta forma, é importante discutimos os mecanismos neurais responsáveis por diferentes tipos de dor, os vários fármacos usados para reduzi-la e encontrar nos derivados da cannabis uma alternativa para os tratamentos da dor.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar uma pesquisa bibliográfica para analisar as atuais publicações que abordam o uso dos derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento da dor.

2.2. Objetivos Específicos

- Especificar as principais aplicações da Cannabis medicinal e seus derivados.
- Fornecer uma visão geral sobre o uso da Cannabis medicinal para o tratamento da dor.
- Identificar, por meio de revisão da literatura, as aplicações e a eficiência dos derivados canabinóides para o tratamento de pacientes acometidos por alguma forma de dor.

3.METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo e Estratégia de busca

O presente estudo foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica, aplicando uma metodologia exploratória, dedutiva, qualitativa e explicativa.

As buscas foram realizadas nas plataformas PubMed e SciELO, sendo utilizadas combinações entre as seguintes expressões: “*Cannabis sativa*” e “tratamento da dor”. Essa listagem bibliográfica foi elaborada a fim de sanar um questionamento relevante: “Qual o estado atual das pesquisas científicas que abordam o uso dos derivados de *Cannabis sativa* para o tratamento da dor?”.

Em complemento, foram usados livros textos disponíveis na biblioteca física e virtual da Universidade Santo Amaro.

3.1 Critérios de seleção

Para a inclusão dos artigos na análise, além de serem conteúdos originais que abordem o uso da *C. sativa* e seus derivados para o manejo de dores, estes deveriam obrigatoriamente terem sido publicados nos idiomas português ou inglês, entre os anos de 2015 e 2020.

3.2 Identificação, seleção e inclusão dos estudos

A partir da execução do plano de pesquisa citado acima, para selecionar os artigos, a inclusão foi realizada em três etapas:

- Reconhecimento e leitura dos títulos nas diferentes plataformas de dados. Foram excluídos aqueles em que o título estava claramente fora do padrão de critérios já descritos para esse estudo.
- Leitura dos resumos dos artigos selecionados na primeira etapa. Igualmente excluindo aqueles que não se enquadravam aos critérios, quando antes só observado pelo título, na fase anterior.
- Os estudos não excluídos nas duas primeiras etapas, foram lidos por completo a fim de serem incluídos nessa revisão.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Sistema Endocanabinóide

Os endocanabinóides são ligantes endógenos dos receptores canabinóides, sendo até o momento dois identificados: O araquidonil – etanolamina, conhecida como anandamida AEA , e o 2 – araquidonil glicerol , ou 2-AG. São produzidos como uma resposta adaptativa ao estresse celular, com o objetivo de reestabelecer a homeostase, neuroplasticidade do sistema nervoso central (SNC), bem como na modulação da transmissão da dor na via nociceptiva. Produzidos sob demanda em células pós-sinápticas, se conectam a receptores canabinóides pré-sinápticos através de um mecanismo retrógrado, o que significa que viajam “para trás” através da fenda sináptica, de neurônios pós-sinápticos para neurônios pré-sinápticos, proporcionando uma regulação positiva ou negativa quanto a liberação de outros neurotransmissores pré-sinápticos como a dopamina, norepinefrina, glutamato, entre outros ⁶.

Os receptores canabinóides descritos como CB1 e CB2, são receptores ligados a proteína G no SNC. Os receptores CB1, em 1988 foram os primeiros receptores canabinóides identificados, são encontrados no corno dorsal cinza pariaquedutal (dor), em altas densidades nos terminais neuronais dos gânglios basais (que afetam a atividade motora), cerebelo (coordenação motora), hipocampo (memória de curto prazo), neocórtex (pensamento), hipotálamo (apetite) e córtex límbico e sedação, onde promovem inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Um segundo receptor canabinóide é descoberto em 1993 descrito como CB2 encontrado principalmente em células e tecidos imunológicos e, quando ativados, pode afetar processos inflamatórios e imunossupressores. Estudos recentes, identificaram receptores CB2 funcionais em neurônios e células gliais do SNC ⁷.

O sistema canabinóide regula, independentemente das proteínas G, a atividade de uma variedade de quinases intracelulares, desempenhando um papel importante na regulação de processos fisiológicos, incluindo regulação metabólica, apetite, sistemas de recompensa, dor, movimento e humor ³. Os endocanabinóides são ligantes endógenos dos receptores canabinóides CB1 e

CB2 (Figura 2). Quimicamente são derivados do ácido araquidônico, tendo como principais representantes a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol⁸

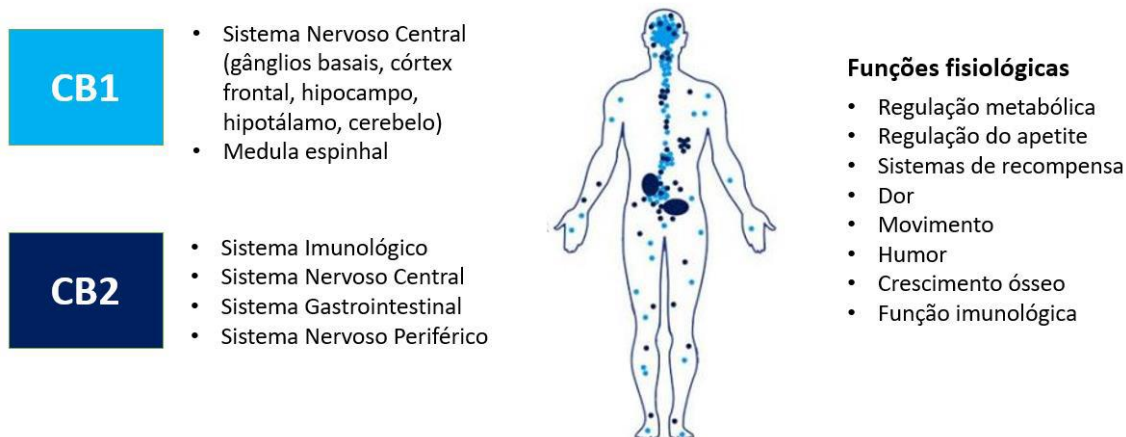


Figura 2: Esquema representativo da distribuição dos receptores canabinóides CB1 e CB2. Importante observar as suas localizações e as funções fisiológicas que eles exercem no organismo. Fonte: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49582/1/2019_dis_srcardoso.pdf

A substância com maior potência em atividade é o THC, lipofílico, que têm uma importante ação central e é o principal fármaco que atua no receptor CB1. Nos últimos anos, estudos relacionados ao uso terapêutico do THC cresceram, tendo sido demonstradas diversas utilidades clínicas, como, por exemplo, para o tratamento da dor, náusea e vômito causados por quimioterapia, perda de apetite em pacientes com AIDS, distúrbios do movimento, glaucoma e doenças cardiovasculares⁹. Porém, danos físicos e psicológicos também podem ser causados incluindo sintomas de bronquite, acidente vascular encefálico (AVE), comprometimento da memória de trabalho, agitação psicomotora, alterações de humor, ansiedade, confusão mental e, em alguns casos, sintomas psicóticos⁴. O CBD tem propriedades psicoativas que são uma décima parte daquelas descritas para o THC e mostra uma afinidade maior para o receptor CB2 do que para o CB1⁸. O CBD é um composto praticamente desprovido de propriedades psicoativas⁹ estudos recentes sugerem efeitos terapêuticos em inúmeras doenças¹⁰ possui efeito anti-inflamatório, antioxidante e neuroprotetor em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e o Parkinson¹¹, além de ser capaz de antagonizar o efeito do THC¹² minimizando seus efeitos secundários como a euforia, perda de memória, paranóia e ansiedade.

4.2 Aplicações terapêuticas dos derivados da *Cannabis sativa*

Os canabinóides podem ser administrados por diversas vias, mas, devido sua solubilidade ser de forma lipídica, é necessário um veículo que permita sua administração de forma aquosa. A farmacocinética varia de acordo com a via de administração, podendo ser por absorção cutânea ocorrendo de forma muito lenta e não aplicável clinicamente; digestiva levando de 30 a 60 minutos para o início de seu efeito, chegando na sua máxima intensidade duas a três horas após a ingestão; ou inalada, onde seus efeitos são geralmente imediatos podendo levar de 20 a 30 minutos para alcançar sua intensidade máxima ¹³.

O laboratório britânico GW Pharmaceuticals sintetizou o primeiro medicamento obtido diretamente da planta cannabis, a partir do THC e CBD em forma de spray oral (Sativex®), onde sua dose é determinada pelo próprio paciente de acordo com sua resposta. Na dor oncológica, neuropática e esclerose múltipla, os pacientes fazem em média de 8 a 12 aplicações, consumindo cerca de 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD por aplicação.

Atualmente foi desenvolvido o THC de forma sintética, denominado dronabinol (Marinol®), administrado em dose oral de 7,5 mg apresentou redução da pressão intra-ocular no glaucoma. Estudos apontaram aumento do apetite em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida, câncer terminal e síndrome da anorexia-caquexia após utilização de dronabinol. Outro canabinóide sintético utilizado é o nabilona, foram realizados testes para verificar sua eficácia terapêutica com doses de 0,25 a 3 mg por dia, onde obtiveram em 30% dos pacientes melhora na qualidade do sono, ansiedade e espasmos musculares; no entanto 25% não toleraram o tratamento devido a efeitos indesejáveis como disforia e sonolência ¹³.

4.2.1 Esquizofrenia

O termo é definido como uma psicopatologia crônica de origem desconhecida e que apresenta sintomas de doenças diferentes se manifestando concomitantemente, sendo eles: mudança de comportamento abrupto, isolamento social e alteração de afeto. Alguns medicamentos antipsicóticos podem ajudar a controlar alguns sintomas, como alucinações e delírios. Essas drogas também podem ajudar a estabilizar os padrões de comportamento e pensamento do paciente. Pesquisas sugerem que o CBD apresenta efeito neurofarmacológico similar ao dos antipsicóticos. Foi observado que com o uso do CBD os sintomas psicóticos e motores foram reduzidos significativamente¹⁴. Segundo Pedrazzi e colaboradores, o mecanismo de ação do CBD, frente a esta doença ainda é obscuro, sabe-se que o CBD auxilia na sinalização dos endocanabinóides através do impedimento da recaptação ou quebra da anandamida, vale dizer, que a sua propriedade antipsicótica esteja relacionada com a habilidade do CBD de disponibilizar a anandamida¹⁵.

4.2.2 Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado pela atividade neuronal excessiva e hipsincrônica, o qual tem como característica principal a convulsão. As convulsões podem ser causadas por problemas clínicos, mas sua causa exata ainda é desconhecida. Estudos clínicos comprovam a eficácia do CBD no tratamento da convulsão. A atividade epileptiforme dos neurônios e suas manifestações clínicas mostram que há um desequilíbrio entre a atividade dos neurônios excitatórios e a atividade dos neurônios inibitórios. Neste contexto, o CBD exerce sua função anticonvulsivante por meio de mecanismos neuroprotetores ou ainda pelo equilíbrio excitação/inibição neural, entretanto, seu mecanismo de ação exato ainda é obscuro¹⁴.

4.2.3 Doença de Alzheimer

O Alzheimer é uma doença que causa demência, e está relacionada com o envelhecimento cerebral, ocorrendo a perda de neurônios, principalmente do hipocampo e do prosencéfalo basal, devido ao depósito de placas senis (formadas por peptídeo β -amiloide (β A) e de emaranhados neurofibrilares no cérebro^{16,17}. A doença de Alzheimer (DA) leva a um dano progressivo das funções cerebrais como a perda de memória, fala, orientação visual-espacial, mudanças no comportamento. Conforme o artigo indexado na base de dados da revista Nature international journal of science, o THC promove a remoção do peptídeo β -amiloide, bloqueando a resposta inflamatória¹⁸. Apesar desta complexidade a intervenção precoce através da redução da proteotoxicidade da $A\beta$ intraneuronal pode retardar o início ou progressão da DA¹⁸.

4.2.4 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo, sendo caracterizado por sintomas motores típicos como bradicinesia, tremores e rigidez, além de sintomas neuropsiquiátricos como transtornos psicóticos, do humor e do sono. Estudos sugerem que, dependendo da fase da doença e das diferentes subáreas dos gânglios da base envolvidas, os canabinóides podem modular as complexas alterações neuroquímicas nos níveis dos neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) causadas pela redução dos níveis de dopamina na DP através da ativação ou inibição dos receptores CB1 e CB2¹⁹.

4.2.5 Câncer

Câncer é o crescimento desordenado de células, que invadem os órgãos e os tecidos, proliferando de forma rápida pelo organismo, podendo ser agressivo e incontrollável. O sistema endocanabinóide prejudica a progressão tumoral em vários níveis. Seu efeito mais prevalente é a indução da morte de células cancerígenas por apoptose e a inibição da proliferação de células cancerígenas. Além disso, experimentos in vivo mostraram que os canabinóides prejudicam a angiogênese do tumor e bloqueiam a invasão e a metástase. Estudos adicionais com base na análise do perfil de expressão do gene THC em células de glioma sensel, verificou que o tratamento com THC resulta na expressão melhorada do p8 proteína regulada pelo stress, um regulador de transcrição, que tem sido implicado no controle de tumorigênese e a progressão do tumor, juntamente com vários dos seus alvos, como o retículo endoplasmático e fatores de transcrição relacionados ao estresse²⁰. Um estudo conduzido por pesquisadores do Hospital Sírio Libanês e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo mostra que o uso de substâncias extraídas da Cannabis pode ajudar em diversos sintomas dos pacientes com câncer. Mesmo não sendo casos representativos, esses cientistas estudaram casos de dois pacientes e utilizaram, além do tratamento convencional de quimiorradiação seguido pela quimioterapia, cápsulas de CBD e flores vaporizadas com THC também foram usadas. Um mês após o tratamento ambos apresentaram remissão da doença. De acordo com os pacientes, o uso das cápsulas de canabidiol e das flores vaporizadas em THC amenizou os sintomas de dor, náusea, vômito e fadiga²¹.

4.3. Uso da Cannabis medicinal para o tratamento da dor

“A dor é experiência subjetiva, difícil de definir exatamente, embora todos saibam o que significa. Tipicamente, é a resposta direta a um evento indesejável associado a lesão tecidual, como trauma, inflamação ou câncer”. (Ritter et al., 2016, p.1191) ⁶.

Conforme mencionado por Ritter e colaboradores (2016), a dor pode estar atrelada a diversos tipos de doenças, por eventos diretos ou indiretos. A dor pode também ser alterada de acordo com a sua magnitude, duração e causa ⁶.

A dor crônica, ou dor que persiste por mais de 3 meses, ocorre quando há dano tecidual demonstrável, como por exemplo, na artrite reumatóide, osteoartrose, rigidez muscular, fratura, é uma condição prevalente que representa um grande fardo para o sistema de saúde ⁶.

A dor neuropática é uma forma particularmente debilitante de dor crônica decorrente de danos ao sistema nervoso central ou periférico, geralmente caracterizada por dor espontânea na ausência de qualquer estímulo, com sensação de dormência, queimação e agulhadas, que pode ser causada por trauma físico, doenças, incluindo, diabetes, câncer, distúrbios imunológicos, e medicamentos, como agentes de quimioterapia do câncer ⁶.

O tratamento convencional da dor é realizado por meio de fármacos analgésicos de vários tipos. Os analgésicos mais usados em dores crônicas e neuropáticas são os opioides, que atuam a nível celular ligando-se aos receptores opioides presentes em todo sistema nervoso central. Um exemplo clássico deste tipo de fármaco é a morfina, que tem como principais efeitos farmacológicos a analgesia, euforia e sedação, porém traz os efeitos adversos mais problemáticos como náuseas e vômitos, constipação e depressão respiratória ⁶.

A cannabis e seus derivados são capazes de bloquear ou inibir a transmissão dos impulsos nervosos em vários níveis controlando a dor crônica. Segundo VanDolah e colaboradores, os produtos derivados da cannabis podem ser comercializados como fórmulas de “espectro total”, suplementos dietéticos,

óleos, ou produtos enriquecidos com CBD, entrando as formas de óleos, bálsamos, sprays, cápsulas, géis, aplicadores orais e em alimentos como goma. Os produtos mais populares contêm uma matriz diversificada de fitocanabinóides de *C. sativa*, bem como outros fitocanabinóides e terpenóides derivados de outras plantas e alimentos como cravo, lúpulo, ashwagandha, e açafraão. Esses produtos são sendo comercializado para uma variedade de usos, como soníferos, alívio da dor ou redução do estresse ²².

Conforme mostrado na figura 3, os receptores canabinoides presentes no SNC ao se acoplarem nas proteínas G inibitórias, diminuem a excitabilidade e atividade da membrana resultando na redução da liberação de neurotransmissores envolvidos na dor ^{14,22}.

Um estudo avaliou a eficácia da cannabis vaporizada em que canabinóide ativos são liberados sem compostos prejudiciais associados à combustão de carbono, evitando a produção de toxinas respiratórias irritantes para a dor neuropática, fornecendo analgesia superior ao placebo ²³.

Na dor cancerosa, o uso de opiáceos é comum, porém seu uso contínuo supõe o aparecimento de tolerância. Dado que os opiáceos e os canabinóides produzem um efeito analgésico por meio de um mecanismo semelhante, que bloqueia tanto no cérebro quanto na medula espinhal a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor ²⁴.

A fibromialgia é uma síndrome crônica caracterizada por dor generalizada, acompanhada frequentemente por sintomas secundários, incluindo distúrbios do sono, cansaço, déficits de memória e depressão. Afetando predominantemente mulheres, com prevalência mundial de 2% a 8% e o tratamento farmacológico convencional é apenas moderadamente eficaz ²⁵.

O manejo da dor crônica continua a ser um desafio para pacientes e profissionais da saúde, e investigação em terapias potenciais como o CBD e os óleos de derivados da cannabis são uma área promissora para o futuro do tratamento clínico para o alívio da dor ²².

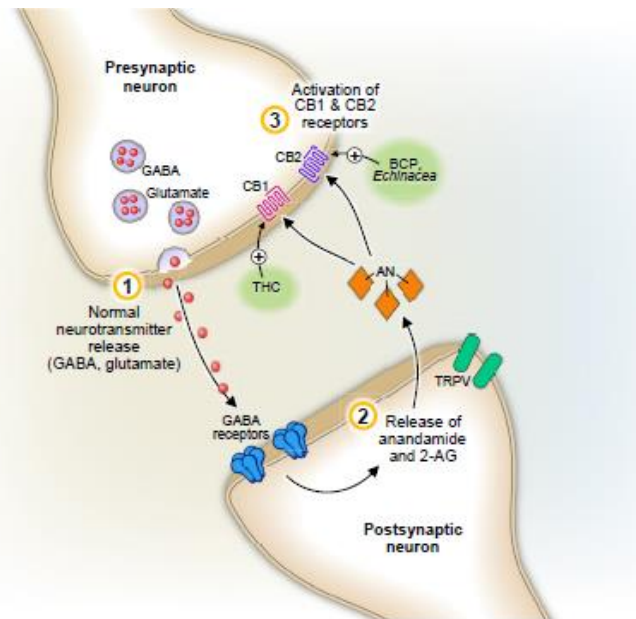


Figura 3. Mecanismo de ação dos endocanabinóides em uma sinapse química. A figura representa as ações básicas dos canabinóides endógenos anandamida (AN) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) nos receptores canabinóides acoplados à proteína G 1 e 2 (CB1 e CB2) em neurônios pré-sinápticos no sistema nervoso central e periférico. Importante observar que estes compostos agem na neurotransmissão pelo GABA, um neurotransmissor inibitório importante para a fisiopatologia da dor. Fonte: VanDolah et al, 2019²²

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo os critérios de inclusão, 9 artigos foram selecionados para a discussão, sendo estes publicados em 2018 e 2019, o que mostra que este assunto anda sendo bem abordado nas pesquisas da atualidade. Os artigos selecionados estão mencionados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Artigos selecionados para a discussão segundo os critérios de inclusão.

Título do artigo traduzido para português / autoria / ano de publicação

A analgesia com cannabis na dor neuropática crônica é associado a conectividade cerebral alterada. Weizman et al., 2018.

A eficácia do óleo de canabidiol tópico no alívio sintomático de Neuropatia Periférica das Extremidades Inferiores. Dixon et al., 2019.

O uso de cannabis e canabinoides no tratamento de sintomas da esclerose múltipla: uma revisão sistemática das avaliações. Nielsen et al., 2018.

Padrões de uso de cannabis medicinal, análise de cepa e efeito de substituição entre pacientes com enxaqueca, dor de cabeça, artrite e dor crônica em uma coorte. Baron et al., 2018.

Perspectivas de pacientes e médicos sobre o co-uso de cannabis e opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica na atenção primária. Cooke et al., 2019.

Resultados de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de nabiximóis em spray oromucoso como terapia adjuvante em pacientes com câncer avançado com dor crônica não controlada. Lichtman et al., 2018.

Sativex® como terapia Add-on vs. um antiespástico mais otimizado de primeira linha (SAVANT) em esclerose múltipla resistente à espasticidade: um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo. Markovà et al., 2018.

Um estudo experimental randomizado sobre os efeitos analgésicos da cannabis de grau farmacêutico em pacientes com dor crônica com fibromialgia. van de Donka, et al., 2019.

Uso de cannabis medicinal relatado pelo paciente para dor, e sintomas de ansiedade e depressão: revisão sistemática e meta-análise. Kosiba, et al., 2019.

Dixon H. e colaboradores (2019) investigaram a eficácia da aplicação tópica de um óleo enriquecido com CBD no tratamento sintomático de dor crônica de neuropatia periférica das extremidades inferiores. Houve uma redução estatisticamente significativa na dor intensa, dor aguda, sensação de frio e coceira no grupo CBD quando comparado ao grupo placebo. A população do estudo incluiu 62,1% do sexo masculino e 37,9% do sexo feminino, com média de idade de 68 anos. Nenhum evento adverso foi relatado neste estudo, o que demonstrou o potencial clínico significativo do CBD no tratamento da neuropatia periférica dolorosa, além de mostrar que a administração

transdérmica de canabinóide pode ser uma alternativa mais eficaz em comparação às demais modalidades disponíveis⁷.

Van de Donka e colaboradores (2019) buscaram explorar os efeitos analgésicos da inalação cannabis de grau farmacêutico em 20 pacientes com dor crônica vinculada à fibromialgia. Os resultados mostraram que quando inalados simultaneamente, THC e CBD apresentam farmacocinética sinérgica, mas interações farmacodinâmicas antagonistas. A eficácia analgésica do tratamento ativo foi limitada a variedades que continham THC e foi observada exclusivamente na dor de pressão evocada modelo. Nenhum dos tratamentos ativos foi eficaz na redução da dor espontânea pontual mais do que o placebo²⁵.

Nielsen e colaboradores (2018) buscaram identificar a eficácia dos canabinóides à base de plantas e canabinóides farmacêuticos (derivados de plantas ou sinteticamente fabricados) na redução da deficiência e progressão da deficiência, dor, espasticidade e melhoria da qualidade de vida nas pessoas com esclerose múltipla. As revisões identificaram evidências que apoiariam um ensaio de canabinóides para dor ou espasticidade em um paciente com esclerose múltipla. Os resultados mostraram efeitos modestos na redução da dor nestes pacientes, mostrando eventos adversos de leve a moderado²⁶.

Em sua revisão de literatura, VanDolah e colaboradores (2019) evidencia que o Nabiximols, que é uma preparação não sintética de 1:1 THC e CBD foi aprovado no Reino Unido para dor e para o tratamento da espasticidade relacionada a esclerose múltipla. Nabiximols não é aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration)²².

Markova e colaboradores (2018) buscaram avaliar a eficácia do THC: CBD em spray oromucoso como terapia adicional para tratamento antiespasticidade padrão otimizado em pacientes com espasticidade moderada a grave da esclerose múltipla (EM). De 191 pacientes que entraram na Fase A, 106 foram randomizados na Fase B para receber add-on THC: spray de CBD (n = 53) ou placebo (n = 53). A proporção de respondedores clinicamente relevantes após 12 semanas foi significativamente maior com THC: CBD spray do que o placebo (77,4 vs 32,1%; P <0,0001). Os eventos adversos, quando presentes, foram leves/moderados e sem novas preocupações de segurança²⁷.

Lichtman e colaboradores (2018) também realizaram a avaliação Sativex (spray oromucoso), um extrato de *Cannabis sativa* contendo dois canabinóides potencialmente terapêuticos (THC e CBD), em pacientes com câncer avançado com dor crônica não aliviada por terapia opioide otimizada. Foram observadas melhorias na população tratada em relação ao grupo placebo principalmente quando se tratou da qualidade de vida dos pacientes. Foram observados que pacientes dos Estados Unidos (EUA) apresentaram diferenças nas análises comparativas com o resto do mundo. Os possíveis fatores que contribuem para as diferenças na eficácia incluem: 1) os participantes dos EUA receberam doses mais baixas de opioides no início do estudo do que o resto do mundo e 2) os subgrupos tinham distribuição diferente de tipos de dor oncológica, que podem estar relacionados a diferenças na fisiopatologia de dor. O perfil de segurança dos nabiximóis foi consistente com estudos anteriores ²⁸.

Vale ressaltar que a cannabis medicinal já vem sendo utilizada para tratamento de câncer, inclusive para auxiliar na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia, conforme abordado por Velasco e colaboradores (2016)²⁰.

O estudo de Cooke e colaboradores (2019) buscou relatar as percepções dos pacientes dor crônica não oncológica (DCNO) e dos médicos sobre o uso conjunto de cannabis e opioides para o manejo do DCNO. Os pacientes descreveram os benefícios potenciais do co-uso de cannabis e opioides para o controle da dor e preocupações sobre a dosagem e o potencial de dependência. Os pacientes relataram que buscavam maconha quando não conseguiam obter opioides prescritos. Os médicos afirmaram que seus pacientes relataram que a cannabis é útil no controle dos sintomas de dor. Os médicos expressaram preocupação sobre a potencial exacerbação dos problemas de saúde mental resultantes do uso de cannabis ²⁹.

Baron e colaboradores (2018) evidenciou que registros de cannabis medicinal geralmente relatam a dor como a razão mais comum para o uso, desta forma, seria clinicamente útil identificar padrões de tratamento com cannabis na enxaqueca e dor de cabeça, em comparação com artrite e dor crônica, e analisar cepas de cannabis preferidas, perfis bioquímicos e substituições de medicamentos por prescrição com cannabis. Os resultados mostraram que, de

2.032 pacientes, 21 doenças foram tratadas com cannabis. As síndromes de dor representaram 42,4% (n = 861) geral; dor crônica 29,4% (n = 598;), artrite 9,3% (n = 188), e dor de cabeça 3,7% (n = 75). Em todas as 21 doenças, a dor de cabeça foi um sintoma tratado com cannabis em 24,9% (n = 505) sendo que 68% (n=343) destes, provavelmente estava tratando enxaqueca. Muitos dos pacientes com dor substituíram medicamentos prescritos por cannabis (41,2 - 59,5%), mais comumente opiáceos / opioides (40,5 - 72,8%)³⁰.

Kosiba e colaboradores (2019) realizou um trabalho de revisão de metanálise que demonstrou que o uso de cannabis medicinal para a dor é concomitante com os tratamentos de depressão e ansiedade, evidenciando os efeitos psicotrópicos desta planta ³¹.

Weizman e colaboradores (2018) verificaram que, com relação às dores neuropáticas crônicas, o uso de THC reduziu significativamente a dor dos pacientes em comparação com o placebo, sendo esta analgesia correlacionado com uma redução na conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior (ACC) e o córtex sensório-motor ³².

Todos os trabalhos escolhidos tinham como proposta avaliar a atividade de CBD e/ou THC em pacientes acometidos por doenças que geravam alguma forma de dor crônica e pudemos evidenciar que a forma de administração do CBD e THC devem ser consideradas, pois os artigos consultados mostram que a aplicação poderá ser realizada de forma tópica, por via oral ou por via inalatória.

Os trabalhos evidenciados nesta breve revisão mostram que os derivados da *C. sativa*, com ênfase para o CBD e THC, são promissores e seguros para o tratamento de diversas formas de dor. E é importante ressaltar que quanto mais pacientes recorrerem à cannabis para o alívio da dor, há necessidade de evidências científicas adicionais para avaliar esse aumento ⁵.

6. CONCLUSÃO

No presente trabalho foi possível compreender sobre a composição e utilização dos derivados da *C. sativa*, além de compreender um pouco sobre o sistema endocannabinóide, um sistema pouco falado, mas de grande importância para a mediação bioquímica, imunológica e para o sistema nervoso.

Devido às ações no organismo, os derivados canabinóides, naturais e sintéticos vêm sendo estudados para diversas doenças, com ênfase nas de caráter neurológico, como a epilepsia refratária, doença de Alzheimer e de Parkinson.

A cannabis medicinal já vem sendo usada em diversos países como tratamento auxiliar do câncer e também para o manejo da ansiedade e depressão, mostrando ótimos resultados.

O uso da cannabis para o tratamento da dor vem sendo estudado nos últimos anos e pode ser tomado como uma alternativa ao uso de medicamentos convencionais, como os opioides. Esta breve revisão traz à tona a vasta aplicabilidade da cannabis medicinal para o tratamento da dor em diversos tipos de pacientes. Vale ressaltar que são usados tanto o THC quanto o CBD para estes tratamentos, os principais canabinóides ativos.

Além disso, como profissionais da saúde, temos necessidade de combater o preconceito e a falta de informação sobre o uso dos canabinóides, principalmente para doenças que são de grande importância para a saúde pública brasileira.

REFERÊNCIAS

- 1 - Ribeiro Marcelo, Marques Ana Cecília Petta Roselli, Laranjeira Ronaldo, Alves Hamer Nastasy Palhares, Araújo Marcelo Ribeiro de, Baltieri Danilo Antônio et al . Abuso e dependência da maconha. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2005; 51(5): 247-249
- 2 - Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Khan IA, Ross SA. Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. J Nat Prod. 2009 May 22;72(5):906-11
- 3 - Suero-García Carlos, Martín-Banderas Lucia, Holgado M^a Ángeles. Efeito neuroprotetor dos canabinóides nas doenças neurodegenerativas. Ars Pharm [Internet].2015; 56 (2): 77-87.
- 4 - Wink, Giovana Alessandra; Mea, Cristina Pilla Della; Rossi, Tainá. Cannabis Legalization: Perceptions of Psychiatrists and Recovering Users. Trends Psychol., Ribeirão Preto. 2019, 27 (3): 721-733.
- 5 - Hill,et al.; Cannabis and Pain: A Clinical Review. Cannabis and Cannabinoid Research, 2017, 2 (1), 96-104.
- 6 - Ritter, J. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. [s.l.] Elsevier, 2016.
- 7 - 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.
- 8 - Barrales-Cureño Hebert Jair, López-Valdez Luis Germán, Reyes César, Cetina-Alcalá Victor Manuel, Vasquez-García Irma, Diaz-Lira Oscar Francisco et al. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. Braz. arch. biol. technol. [Internet]. 2020; 63: e20190222.
- 9 - Crippa José Alexandre, Lacerda Acioly L T, Amaro Edson, Busatto Filho Geraldo, Zuardi Antonio Waldo, Bressan Rodrigo A. Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2005, 27(1): 70-78.
- 10 - Zuardi AW. Canabidiol: de um canabinóide inativo a uma droga com amplo espectro de ação. Rev. Bras. Psiquiatr. 2008; 30 (3): 271-280.
- 11 - Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? CNS Neurosci Ther. 2009;15(1):65-75.

12 - Reggio PH. Os Receptores Canabinóides. Greensboro: Springer Publishing; 2009. 402 p.

13 - Bonfá Laura, Vinagre Ronaldo Contreiras de Oliveira, Figueiredo Núbia Verçosa de. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. Rev. Bras. Anesthesiol. [Internet]. 2008; 58(3): 267-279.

14 - Avello L M, Pastene N E, Fernández R P, Córdova M P. Potencial uso terapéutico de cannabis [Therapeutic potential of Cannabis sativa]. Rev Med Chil. 2017;145(3):360-367. Spanish.

15 - Pedrazzi JFC, Pereira ACCI, Gomes FV, Bel ED. Perfil antipsicótico do canabidiol. Medicina (Ribeirao Preto. Online), 2014. 47 (2): 112-119.

16 - Pittella JEH. Neuropatologia da doença de Alzheimer. In: Tavares A organizador. Compêndio de neuropsiquiatria geriátrica. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005. p.235-48.

17 - Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, Proteins, and Therapy. Physiol Rev. 2001;81(2):741-766.

18 – Currais A, Quehenberger O, M Armando A, Daugherty D, Maher P, Schubert D. Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. NPJ Aging Mech Dis. 2016; 23;2:16012.

19 - Santos RG, Hallak JEC, Crippa JAS. O uso do canabidiol (CDB) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. MEDICINA, São Paulo, vol.98, n.1, pp 46-51, 2019.

20 – Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Curr Oncol. 2016 Mar;23(2):S23-32. doi: 10.3747/co.23.3080. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27022311; PMCID: PMC4791144.

21 - Albuquerque N. Cannabis pode ajudar pacientes com câncer, aponta estudo brasileiro. GALILEU. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2019/02/cannabispode-ajudar-pacientes-com-cancer-aponta-estudo-brasileiro.html>. Acesso em 09 maio 2021.

22 - VanDolah, H.J., Bauer B.A., and Mauck K.F., Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Mayo Clin Proc. n September 2019;94(9):1840-185.

23 - Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain. 2013 Feb;14(2):136-48.

24 - Cooray, R., Gupta, V. & Suphioglu, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol* 57, 4878–4890 (2020).

25 - van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):860-869.

26 - Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, Buckley N, Farrell M. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Feb 13;18(2):8.

27 - Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Vila C. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):119-128.

28 - Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Korniyeva 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 Feb;55(2):179-188.e1.

29 - Cooke AC, Knight KR, Miaskowski C. Patients' and clinicians' perspectives of co-use of cannabis and opioids for chronic non-cancer pain management in primary care. *Int J Drug Policy*. 2019 Jan;63:23-28.

30 - 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 May 24;19(1):37.

31 - Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2019 Jul;233:181-192.

32 - Weizman L, Dayan L, Brill S, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294.