

O USO DA CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

AUTORES

Diogo Carvalho JUVINIANO

Felipe Costa GIMENES

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Silvia Messias BUENO

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Nos últimos anos, tem crescido o interesse científico quanto ao uso dos canabinoides no manejo da dor crônica, especialmente após estudos apontarem que compostos como o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e a combinação THC/CBD podem contribuir de forma significativa para a redução da dor. A cannabis medicinal (CM) vem sendo utilizada de maneira complementar aos opioides, devido às suas propriedades analgésicas e ao seu potencial para minimizar a dependência desses medicamentos. Este trabalho tem como propósito realizar uma análise da literatura existente sobre a aplicação da cannabis medicinal no contexto da dor crônica, reunindo evidências atualizadas quanto à eficácia dos canabinoides e apoiando, assim, a tomada de decisões clínicas mais embasadas. Além disso, o estudo pode oferecer subsídios relevantes para futuras pesquisas, identificar lacunas no conhecimento atual e indicar novas direções para investigações que busquem fortalecer a base científica sobre o tema. A revisão narrativa proposta busca responder às principais questões sobre o uso terapêutico da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica.

PALAVRAS - CHAVE

Cannabis, Canabidiol, Pacientes, Dor crônica, Tratamento.

ABSTRACT

In recent years, scientific interest in the use of cannabinoids in the management of chronic pain has grown, especially after studies showed that compounds such as delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and the THC/CBD combination can significantly contribute to pain reduction. Medicinal cannabis (CM) has been used as a complement to opioids due to its analgesic properties and its potential to minimize dependence on these medications. This study aims to analyze the existing literature on the application of medicinal cannabis in the context of chronic pain, gathering updated evidence on the efficacy of cannabinoids and thus supporting more informed clinical decision-making. In addition, the study can provide relevant subsidies for future research, identify gaps in current knowledge and indicate new directions for investigations that seek to strengthen the scientific basis on the subject. The proposed narrative review seeks to answer the main questions about the therapeutic use of medicinal cannabis in the treatment of chronic pain.

Keywords: Cannabis, Cannabidiol, Patients, Chronic pain, Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A dor crônica representa uma das principais razões para a busca por serviços de saúde e é uma das maiores causas de incapacidade entre adultos em idade ativa na América do Norte e Europa Ocidental. Costuma ser caracterizada por sua persistência por mais de 3 a 6 meses e inclui condições como dor neuropática, lombalgia, osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia, síndrome do intestino irritável e cefaleias. Essa condição compromete significativamente as atividades cotidianas e afeta negativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos indivíduos. Estima-se que ela atinja cerca de 30% da população mundial, sendo uma importante causa de morbidade. Frequentemente resistente aos tratamentos convencionais, a dor crônica também implica em elevados custos, tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde (MCDONAGH et al., 2022; ZERAATKAR et al., 2022).

Apesar do uso comum de opioides para tratar a dor crônica, revisões sistemáticas recentes mostraram que esses medicamentos, bem como outras drogas não opioides e algumas abordagens não farmacológicas, produzem apenas efeitos modestos na redução da dor e na melhora da função. Além disso, tais intervenções estão associadas a efeitos adversos, alguns frequentes e outros mais raros, porém graves, variando conforme o tipo de medicamento ou classe terapêutica. Esses achados, aliados à atual crise relacionada ao uso de opiáceos, têm incentivado a busca por alternativas terapêuticas que ofereçam benefícios semelhantes, mas com um perfil de segurança mais favorável (AVIRAM & SAMUELLE-LEICHTAG, 2017).

Entre as opções em estudo, destacam-se os tratamentos à base de plantas, como a cannabis e seus derivados. Evidências históricas apontam que a Cannabis tem sido utilizada por seres humanos há séculos com finalidades medicinais, como no alívio da dor, estímulo ao apetite, redução da fadiga, controle de emoções como raiva e medo, e até no tratamento de epilepsias (SAINSBURY et al., 2021).

O uso medicinal da cannabis tem sido amplamente debatido em orientações clínicas e recomendações de saúde, com o objetivo de aprimorar o atendimento ao paciente. Tais recomendações são fundamentadas em revisões sistemáticas que analisam os riscos e benefícios das opções terapêuticas disponíveis. Normalmente, são elaboradas no contexto de diretrizes clínicas, contribuindo para uma prática médica mais uniforme, eficaz e baseada em evidências (CHANG et al., 2021; FIRST et al., 2020).

Nos últimos anos, houve um crescimento expressivo no interesse pelo uso de canabinoides no manejo da dor, motivado pela necessidade de reduzir o consumo de opioides, maior disponibilidade da substância, mudanças legislativas, alterações na percepção social e estratégias de marketing agressivas. Os canabinoides compreendem um amplo grupo de compostos presentes nas espécies *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*, sendo o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) os mais estudados. Atualmente, existem diferentes categorias de medicamentos canabinoides, como fármacos sintéticos (ex.: nabilona, dronabinol), produtos botânicos (ex.: nabiximols) e preparações fitoterápicas derivadas da planta — geralmente referidas como cannabis medicinal (ANDREAE et al., 2015).

A administração dos canabinoides pode ocorrer por diversas vias: oral, tópica, sublingual, inalatória ou por decocção (fervura de partes duras da planta como raízes, cascas e sementes). A aplicação medicinal da cannabis tem sido analisada para diversas condições, incluindo dor crônica, efeitos colaterais da quimioterapia, anorexia, esclerose múltipla e espasticidade (STRAND et al., 2023).

O THC e o CBD são os principais compostos bioativos estudados na cannabis. O THC, com propriedades psicoativas, atua nos receptores canabinoides CB1 e CB2, demonstrando também efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antioxidantes, antipruriginosos, relaxantes musculares e antiespasmódicos. Já o CBD, embora não psicoativo, interage com diversos canais iônicos, promovendo ações analgésicas, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes e ansiolíticas (CHOU et al., 2022).

Sabe-se que o THC modula a percepção da dor por meio de sua ligação aos receptores CB1 e CB2. Os mecanismos de alívio da dor pelos canabinoides envolvem a redução da liberação de neurotransmissores nos terminais nervosos, a modulação da excitabilidade dos neurônios pós-sinápticos, a ativação de vias inibitórias da dor e a diminuição da inflamação. Esses efeitos ocorrem por meio da ação dos canabinoides no sistema endocanabinoide, o qual depende de receptores acoplados à proteína G. O CB1 predomina no sistema nervoso central e periférico, enquanto o CB2 é mais encontrado nas células imunes e tecidos periféricos (NUGENT et al., 2017).

O THC age como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, podendo ativá-los ou inibi-los conforme o contexto tecidual e a presença de outros canabinoides. Já o CBD, com baixa afinidade por esses receptores, pode atuar como antagonista, ou até mesmo como agonista inverso, dependendo da situação (OKUSANYA et al., 2020).

Diante dessas informações, torna-se evidente a relevância de se aprofundar os estudos sobre o uso da cannabis medicinal no controle da dor crônica, permitindo que os profissionais da saúde tomem decisões mais embasadas nesse campo. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura existente sobre a aplicação da cannabis medicinal no tratamento da dor crônica, buscando ampliar a compreensão tanto sobre a condição quanto sobre as possibilidades terapêuticas com base nessa substância. Espera-se que essa revisão contribua para uma tomada de decisão clínica mais consciente e eficaz, além de apontar lacunas de conhecimento e orientar futuras investigações que possam fornecer evidências científicas robustas.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura que aborda o uso da cannabis medicinal no manejo da dor crônica. A coleta dos dados foi realizada por meio de pesquisa online na base de dados da National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE), durante os meses de junho e agosto de 2023. Para a identificação dos estudos científicos, foram utilizados os seguintes descritores, tanto em inglês quanto em português: “Cannabis”,

“Cannabidiol”, “Patients”, “Chronic Pain”, “Therapeutics”, “Cannabis”, “Canabidiol”, “Pacientes”, “Dor crônica” e “Terapêutica”. Os critérios de inclusão adotados abrangeram estudos clínicos que relatassem o uso terapêutico da cannabis em casos de dor crônica, pesquisas experimentais envolvendo seres humanos e ensaios clínicos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Um estudo experimental randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo conduzido por Van de Donk et al. (2019) investigou os efeitos analgésicos da cannabis inalada de grau farmacêutico em 20 pacientes diagnosticados com dor crônica e fibromialgia. Foram avaliadas quatro formulações distintas de cannabis, com concentrações bem definidas de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD): Bedrocan (22,4 mg de THC e menos de 1 mg de CBD), Bediol (13,4 mg de THC e 17,8 mg de CBD), Bedrolite (18,4 mg de CBD e menos de 1 mg de THC), além de uma amostra placebo isenta de canabinoides ativos.

Os pacientes realizaram uma única inalação por vaporização e, posteriormente, foram monitoradas as concentrações plasmáticas de THC e CBD, limiares de dor por pressão e estímulo elétrico, dor espontânea e níveis plasmáticos da substância por três horas. Embora nenhum dos tratamentos tenha se mostrado mais eficaz que o placebo para dor espontânea ou estímulo elétrico, a formulação Bediol demonstrou redução superior de 30% nos escores de dor em maior número de indivíduos comparado ao placebo (90% vs. 55%, $P = 0,01$). A resposta à dor espontânea apresentou correlação com o nível da substância no organismo ($\rho = -0,5$; $P < 0,001$). As formulações contendo THC aumentaram significativamente o limiar de dor por pressão em relação ao placebo. ($P < 0,01$). A associação do CBD com THC elevou os níveis plasmáticos de THC, porém reduziu seus efeitos analgésicos, sugerindo interações complexas entre os dois canabinoides. Este estudo revelou que, em pacientes com dor crônica, os efeitos da cannabis inalada são limitados após uma única administração, com resultados analgésicos modestos (VAN DE DONK et al., 2019).

Poli et al. (2018) avaliaram os efeitos terapêuticos da cannabis em 338 pacientes com diferentes formas de dor crônica, tratados durante um ano com decocção de Cannabis Flos 19%, paralelamente ao uso de medicamentos convencionais para dor. Os parâmetros de dor, incapacidade, ansiedade e depressão foram mensurados em 1, 3, 6 e 12 meses. Houve redução estatisticamente significativa da dor ao longo do acompanhamento ($X^2 = 61,375$; $P < 0,001$), além de melhora na funcionalidade ($X^2 = 39,423$; $P < 0,001$) e nos sintomas psicológicos (ansiedade: $X^2 = 30,362$; depressão: $X^2 = 27,786$; ambos $P < 0,001$). Os achados apontam para a utilidade da cannabis como agente adjuvante no manejo da dor crônica, favorecendo aspectos físicos e emocionais dos pacientes.

Em estudo de Almog et al. (2020), foi testado um dispositivo médico inovador de administração de doses controladas de THC inalado em pacientes com dor neuropática. No ensaio clínico duplo-cego, cruzado e controlado por placebo, 27 participantes inalaram doses únicas de 0,5 mg, 1 mg ou placebo. Os níveis plasmáticos de THC foram acompanhados por 150 minutos, assim como a intensidade da dor e parâmetros cognitivos (avaliados via CANTAB). As doses de 0,5 mg e 1 mg reduziram significativamente a dor, com efeito sustentado durante o período de observação. A dose de 1 mg mostrou superioridade ao placebo. Os eventos adversos foram leves e autolimitados, e não se observou prejuízo cognitivo significativo. O estudo confirmou a viabilidade e segurança do inalador, além da precisão na dosagem do THC.

Weizman et al. (2018), investigaram as alterações cerebrais associadas à ação analgésica do THC em dor neuropática crônica. Em um ensaio duplo-cego com 15 pacientes, foi avaliado o efeito da administração sublingual de THC na dor e na conectividade funcional cerebral, com foco no córtex cingulado anterior (ACC) e em redes

neurais envolvidas no processamento da dor. O THC reduziu a dor significativamente em comparação ao placebo, e essa redução correlacionou-se com uma menor conectividade entre o ACC e o córtex sensório-motor. Além disso, alterações na conectividade do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) também foram associadas à analgesia. Esses achados sugerem que o THC atua por meio da modulação de redes cerebrais envolvidas na regulação emocional e sensorial da dor.

Ware et al. (2015), realizaram um estudo de coorte prospectivo com duração de um ano para avaliar a segurança do uso de cannabis herbácea (12,5% THC) em pacientes com dor crônica não oncológica. Participaram 215 usuários de cannabis e 216 controles sem uso da substância. Não houve diferença significativa na ocorrência de eventos adversos graves entre os grupos, mas os usuários de cannabis apresentaram maior frequência de eventos não graves, geralmente leves e autolimitados. Também não foram observadas diferenças relevantes em função pulmonar, cognitiva ou em exames laboratoriais. Esses resultados indicam que, sob supervisão médica e com produto padronizado, a cannabis apresenta perfil de segurança aceitável.

Abrams et al. (2020), testaram a eficácia da cannabis vaporizada com proporção de aproximadamente 1:1 entre THC e CBD em adultos com doença falciforme e dor crônica, já em uso de opioides. O ensaio clínico randomizado envolveu 27 participantes, dos quais 23 completaram os dois períodos de tratamento com cannabis e placebo. Embora não tenha havido diferença estatística nos escores de dor, a cannabis reduziu significativamente a interferência da dor no humor, sendo bem tolerada e apresentando poucos efeitos adversos, como sedação leve. O estudo indicou potencial terapêutico da cannabis como coadjuvante aos opioides.

Lichtman et al. (2018), avaliaram o uso de nabiximols (Sativex®), um extrato de Cannabis sativa com THC e CBD, em pacientes com câncer avançado e dor crônica refratária aos opioides. O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, incluiu 397 pacientes. A melhora na dor foi de 10,7% com nabiximols e de 4,5% com placebo na análise de intenção de tratar ($P = 0,0854$), e de 15,5% vs. 6,3% na análise por protocolo ($P = 0,0378$). Os efeitos foram mais evidentes em pacientes dos EUA, possivelmente devido a diferenças nas doses de opioides ou nos tipos de dor oncológica. O perfil de segurança foi semelhante ao de estudos anteriores.

Chaves, Bittencourt, Pelegrini (2020), realizaram um ensaio clínico com 17 mulheres com fibromialgia para avaliar o impacto de um óleo rico em THC na qualidade de vida e sintomas. Após oito semanas, o grupo tratado apresentou melhora significativa nos escores do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), especialmente nos itens relacionados a dor, bem-estar, fadiga e capacidade funcional. Não foram relatados efeitos adversos importantes. O estudo sugere que fitocanabinoides podem ser uma opção de baixo custo e boa tolerabilidade para pacientes com fibromialgia.

Por fim, Sohler et al. (2018) analisaram dados secundários de um ensaio sobre incentivos financeiros no tratamento do HIV, observando a relação entre o uso de cannabis e o consumo de opioides prescritos em pacientes com HIV e dor crônica. Entre os 792 participantes, 47,1% faziam uso de opioides prescritos e 39,4% usavam cannabis. Análises multivariadas revelaram que o uso de cannabis esteve associado a menor probabilidade de uso de opioides prescritos (OR ajustado = 0,57; IC 95%: 0,38-0,87). Esses dados sugerem que a legalização da cannabis medicinal pode contribuir para a redução da dependência de opioides no controle da dor.

4. CONCLUSÃO

Os canabinoides, juntamente com o sistema endocanabinoide, exercem funções cruciais em diferentes processos fisiológicos do organismo humano, atuando em sistemas como o nervoso central, o gastrointestinal, o cardiovascular e o endócrino. Evidências têm demonstrado efeitos promissores na atenuação da dor crônica, na

redução de náuseas e ansiedade, além de um potencial efeito adjuvante no aumento da eficácia analgésica dos opioides. A adoção da abordagem terapêutica baseada na progressão gradual da dose — conhecida como “iniciar com doses baixas e aumentar progressivamente” — é recomendada para assegurar segurança e individualização no tratamento.

Nesse contexto, a Cannabis medicinal apresenta-se como uma opção terapêutica relevante para pacientes com dor crônica refratária ou que não respondem adequadamente às intervenções convencionais. Seu potencial analgésico e a capacidade de amenizar sintomas associados contribuem para a melhora da qualidade de vida, ao mesmo tempo em que podem reduzir a necessidade de uso de opioides. No entanto, a resposta ao tratamento pode variar de acordo com fatores individuais, como a receptividade do paciente, a disponibilidade do produto e o grau de capacitação dos profissionais responsáveis por sua prescrição e monitoramento.

Diante disso, torna-se imprescindível o desenvolvimento de estudos mais robustos e a formulação de protocolos terapêuticos padronizados para os derivados da cannabis. Espera-se que a ampliação do uso medicinal impulse pesquisas com maior rigor metodológico e qualidade. Ademais, o estudo das interações medicamentosas assume papel relevante, pois permite a análise de vias enzimáticas envolvidas no metabolismo da cannabis e de fármacos concomitantes, promovendo maior segurança no uso clínico.

5. REREFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, D.I.; COUEY, P.; DIXIT, N.; SAGI, V.; HAGAR, W.; VICHINSKY, E.; KELLY, M.E.; CONNETT J.E.; GUPTA, K. Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Netw Open**. v.3, n.(7), p.e2010874, 2020.

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**. v.24, n.8, p.1505-1516, 2020.

ANDREAE, M.H.; CARTER, G.M.; SHAPARIN, N.; SUSLOV, K.; ELLIS, R.J.; WARE, M.A.; ABRAMS, D.I.; PRASAD, H.; WILSEY, B.; INDYK, D.; JOHNSON, M.; SACKS, H.S. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. **J Pain**. v.16, n.12, p. 1221-1232, 2015.

AVIRAM, J.; SAMUELLE-LEICHTAG, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain Physician**. v.20, n.6, p.E755-E796, 2017.

CHANG, Y.; ZHU, M.; VANNABOUATHONG, C.; MUNDI, R.; CHOU, R.S.; BHANDARI, M. Medical Cannabis for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review of Health Care Recommendations. **Pain Res Manag**. 2021.

CHAVES, C.; BITTENCOURT, P.C.T.; PELEGRINI, A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain Med**. v.21, n.10, p.2212-2218, 2020.

CHOU, R.; WAGNER, J.; AHMED, A.Y.; MORASCO, B.J.; KANSAGARA, D.; SELPH, S.; HOLMES, R.; FU R. Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based. **Treatments for Chronic Pain**. 2022.

FIRST, L.; DOUGLAS, W.; HABIBI, B.; SINGH, J.R.; SEIN, M.T. Cannabis Use and Low-Back Pain: A Systematic Review. **Cannabis Cannabinoid Res**. v.5, n.4, p.283-289, 2020.

LICHTMAN, A.H.; LUX, E.A.; MCQUADE, R.; ROSSETTI, S.; SANCHEZ, R.; SUN, W.; WRIGHT, S.; KORNYEYEVA, E.; FALLON, M.T. 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**. v.55, n.2, p.179-188, 2018.

MCDONAGH, M.S.; MORASCO, B.J.; WAGNER, J.; AHMED, A.Y.; FU, R.; KANSAGARA, D.; CHOU, R. Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review. **Ann Intern Med**. v.175, n.8, p.1143-1153, 2022.

NUGENT, S.M.; MORASCO, B.J.; O'NEIL, M.E.; FREEMAN, M.; LOW, A.; KONDO, K.; ELVEN, C.; ZAKHER, B.; MOTU'APUAKA, M.; PAYNTER, R.; KANSAGARA, D. The Effects of Cannabis Among Adults with Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. **Ann Intern Med**. v.167, n.5, p. 319-331, 2017.

OKUSANYA, B.O.; ASAOLU, I.O.; EHIRI, J.E.; KIMARU, L.J.; OKECHUKWU, A.; ROSALES, C. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. **Syst Rev**. v.9, n.1, p.167, 2020.

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**. v.169, n.3, p.e102-e107, 2018.

SAINSBURY, B.; BLOXHAM, J.; POUR, M.H.; PADILLA, M.; ENCISO, R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. **J Dent Anesth Pain Med**. v.21, n.6, p.479-506, 2021.

SOHLER, N.L.; STARRELS, J.L.; KHALID, L.; BACHHUBER, M.A.; ARNSTEN, J.H.; NAHVI, S.; JOST, J.; CUNNINGHAM, C.O. Cannabis Use is Associated with Lower Odds of Prescription Opioid Analgesic Use Among HIV-Infected Individuals with Chronic Pain. **Subst Use Misuse**. v.53, n.10, p.1602-1607, 2018.

STRAND, N.H.; MALONEY, J.; KRAUS, M.; WIE, C.; TURKIEWICZ, M.; GOMEZ, D.A.; ADELEYE, O.; HARBELL, M.W. Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. **Biomedicines**. v.11, n.6, p.1621, 2023.

VAN DE DONK, T.; NIESTERS, M.; KOWAL, M.A.; 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**. v.160, n.4, p.860-869, 2019.

WARE, M.A.; WANG, T.; SHAPIRO, S.; COLLET, J.P. Compass study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). **J Pain**. v.16, n.12, p.1233-1242, 2015.

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**. v.91, n.14, p.e1285-e1294, 2018.

ZERAATKAR, D.; COOPER, M.A.; AGARWAL, A.; VERNOOIJ, R.W.M.; LEUNG, G.; LONIEWSKI, K.; DOOKIE, J.E.; AHMED, M.M.; HONG, B.Y.; HONG, C.; HONG, P.; COUBAN, R.; AGORITSAS, T.; BUSSE, J. W. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. **BMJ Open**. v.12, n.8, 2022.