

O uso de *cannabis* medicinal no tratamento de transtornos por uso de opioides: Uma revisão sistemática

The use of medicinal *cannabis* in the treatment of opioid use disorders: A systematic review

El uso de *cannabis* medicinal en el tratamiento de los trastornos por consumo de opioides: Una revisión sistemática

Recebido: 01/09/2023 | Revisado: 14/09/2023 | Aceitado: 16/09/2023 | Publicado: 18/09/2023

Augusto Mendes Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1859-2932>

Universidade Federal de Roraima, Brasil

E-mail: augustomendesferreira@gmail.com

Jullyana Sarah Magalhães Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-383X>

E-Universidade Federal de Roraima, Brasil

F-mail: jullyanasarah8@gmail.com

Kaio Figueiredo da Silva Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5371-2462>

Universidade Federal de Roraima, Brasil

E-mail: kaio.figueiredo2811@gmail.com

Marycassielly Rodrigues Tizolim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5830-2445>

Universidade Federal de Roraima, Brasil

E-mail: mtizolim@gmail.com

Washington Luiz Aquino de Souza Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5506-014X>

Universidade Federal de Roraima, Brasil

E-mail: washington_asj@hotmail.com

Gabrielle Mendes Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1562-6981>

Universidade Federal de Roraima, Brasil

E-mail: gabrielle.lima@ufr.br

Resumo

A busca por tratamentos alternativos e distintas utilidades clínicas da *cannabis* medicinal apresenta crescimento importante nos últimos anos. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo avaliar o uso de *cannabis* medicinal como tratamento para os transtornos por uso de opioides. Por meio de uma análise sistemática, utilizando as bases de dados PubMed e Medline, foi realizado uma busca, dando preferência a ensaio clínicos, meta-análises e revisões bibliográficas dos últimos 10 anos, em animais e humanos utilizando os termos “*cannabis*”, “*opioids*”, “*addiction*” e “*treatment*”. Foram excluídos artigos com os termos “*smoker*”, “*smoking*” e “*pregnant*” no título ou resumo, também foram excluídos estudos em andamento. Observou-se redução dos sintomas de crise de abstinência, com efeito prolongado e bom perfil de segurança. Os estudos mostram resultados preliminares positivos, no entanto, contam com amostras reduzidas, sem padronização dos canabinóides sintéticos e suas respectivas posologias. Por isso, são necessários estudos com padronização de parâmetros e maior número de amostra para conclusões assertivas.

Palavras-chave: Tratamento de substituição de opiáceos; Transtornos relacionados ao uso de opioides; Canabinoide; *Cannabis*.

Abstract

The search for alternative treatments and different clinical uses of medicinal *cannabis* has shown significant growth in recent years. In this context, this study aims to evaluate the use of medicinal *cannabis* as a treatment for opioid use disorders. Through a systematic analysis, using the PubMed and Medline databases, a search was carried out, giving preference to clinical trials, meta-analyses and bibliographic reviews from the last 10 years, in animals and humans using the terms “*cannabis*”, “*opioids*”, “*addiction*” and “*treatment*”. Articles with the terms “*smoker*”, “*smoking*” and “*pregnant*” in the title or abstract were excluded, and ongoing studies were also excluded. A reduction in withdrawal symptoms was observed, with a prolonged effect and a good safety profile. Studies show positive preliminary results, however, they have small samples, without standardization of synthetic cannabinoids and their respective dosages. Therefore, studies with standardization of parameters and a larger sample number are necessary for assertive conclusions.

Keywords: Opiate Substitution Treatment; Opioid-Related Disorders; Cannabinoids; *Cannabis*.

Resumen

La búsqueda de tratamientos alternativos y diferentes usos clínicos del cannabis medicinal ha mostrado un crecimiento importante en los últimos años. En este contexto, este estudio tiene como objetivo evaluar el uso de cannabis medicinal como tratamiento para los trastornos por consumo de opioides. Mediante un análisis sistemático, utilizando las bases de datos PubMed y Medline, se realizó una búsqueda, dando preferencia a ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones bibliográficas de los últimos 10 años, en animales y humanos utilizando los términos “cannabis”, “opioides”, “adicción” y “tratamiento”. Se excluyeron artículos con los términos “fumador”, “fumadora” y “embarazada” en el título o resumen, y también se excluyeron estudios en curso. Se observó una reducción de los síntomas de abstinencia, con un efecto prolongado y un buen perfil de seguridad. resultados preliminares positivos, sin embargo, cuentan con muestras pequeñas, sin estandarización de los cannabinoides sintéticos y sus respectivas dosis, por lo que son necesarios estudios con estandarización de parámetros y un mayor número de muestra para llegar a conclusiones asertivas.

Palabras clave: Tratamiento de Sustitución de Opiáceos; Adicciones a los Opioides; Cannabinoides; *Cannabis*.

1. Introdução

Estima-se que 26,8 milhões de pessoas vivam com transtorno por abuso de opioides e que haja mais de 100.000 mortes por overdose de opioides, por ano, no mundo (Strang *et al*, 2020). Isto tem gerado preocupação mundial e estimulado a busca por novas abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras. Nesse contexto, o uso de cannabis medicinal tem sido discutido como alternativa de tratamento (Boehnke *et al*, 2016; Meng *et al*, 2021; Lucas & Walsh, 2017), especialmente devido às propriedades sinérgicas entre opioides e canabinóides (Slivicki *et al*, 2020; Kathmann *et al*, 2006). Essa revisão sistemática tem como objetivo analisar e sintetizar as evidências existentes sobre o uso de cannabis medicinal em indivíduos com transtornos por uso de opioides.

Os opioides são analgésicos comumente utilizados no manejo de dor intensa. No entanto, fora do contexto hospitalar, a probabilidade de desenvolver dependência é alta em comparação com outras drogas (Nutt *et al*, 2007), além de estar associada a altas taxas de morbimortalidade (Degenhardt *et al*, 2017; Degenhardt *et al*, 2016). Trata-se, ainda, do principal tipo de droga injetável e estima-se que seja usada por 80% das pessoas que fazem uso de entorpecentes (Degenhardt *et al*, 2017). Nesse contexto, a cannabis medicinal tem despertado interesse na comunidade científica devido aos potenciais desfechos positivos no manejo de crises de abstinência, bem como no efeito poupador de uso de opioides (Vázquez, Marta *et al*, 2020; Boehnke *et al*, 2016; Meng *et al*, 2021).

Os efeitos terapêuticos da cannabis são resultado de interações entre mais de 500 compostos químicos presentes na planta. Dentre os canabinóides, o tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), são mais conhecidos e utilizados na prática clínica. Ambos atuam em receptores específicos do sistema endocanabinoide, podendo influenciar nas funções fisiológicas de outros sistemas, especialmente por atuar em diversos grupos de receptores, inclusive opioides. THC e CBD podem produzir efeitos similares, com propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas, analgésicas, anticonvulsivantes e neuroprotetoras (Morales *et al*, 2017), mas apenas o THC é responsável pelos efeitos psicoativos da planta (Razdan *et al*, 1976; Mechoulam *et al*, 2007). Enquanto isso, o CBD é descrito como modulador alostérico negativo (Russo & Marcu 2017), reduzindo os efeitos potencialmente tóxicos do THC (Laprairie *et al*, 2015; Thakur *et al*, 2005).

Diversos estudos pré-clínicos e clínicos têm explorado as propriedades terapêuticas dos medicamentos à base de Cannabis, especialmente no que diz respeito à redução de dependência e do abuso de opioides (Lucas, 2012; Balu *et al*, 2021). Além disso, acredita-se que cannabis medicinal possa atuar como um adjuvante no manejo dos sintomas de abstinência (Capano *et al*, 2019; Lucas & Walsh, 2017) e na prevenção de recaídas. No entanto, é importante ressaltar que existem divergências quanto aos resultados do uso de cannabis medicinal em indivíduos com transtornos por uso de opioides. Contudo, grande parte das evidências disponíveis são baseadas em estudos observacionais e relatos de casos, sendo necessário estudos com melhores níveis de evidência científica para conclusões.

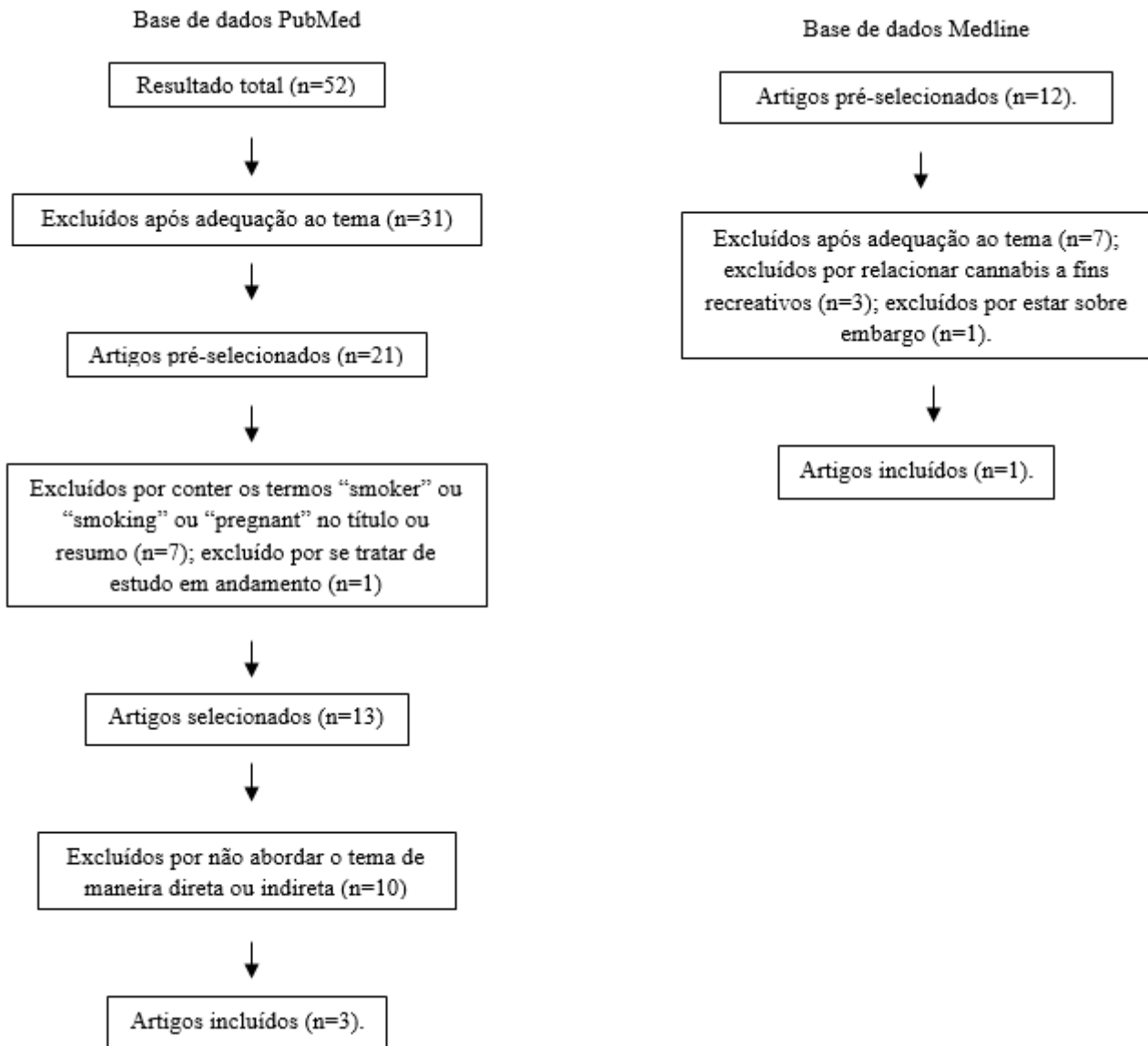
Diante desse cenário, esta revisão bibliográfica busca analisar os principais estudos publicados, até o momento, sobre o uso de cannabis medicinal em indivíduos com transtornos por uso de opioides, a fim de avaliar a eficácia dessa terapia como uma possível estratégia de tratamento complementar. Espera-se que os resultados desta revisão possam fornecer subsídios para a tomada de decisão clínica e para futuras investigações sobre o tema.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, cujo objetivo foi investigar a eficácia da cannabis medicinal como um tratamento complementar ou alternativo para reduzir o uso de opioides em pacientes com transtornos por uso de opioides. Para isso, utilizou-se a abordagem PICOT (Estrela, 2018). A pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados PubMed e Medline. Em ambas foram selecionados estudos publicados entre o período de 2013 a 2023. As pesquisas foram realizadas em julho de 2023, utilizando as palavras-chave: cannabis, opioids, addiction e treatment através do uso de operadores booleanos. Na primeira base de dados, os critérios de eleição foram estudos em animais e humanos com prioridade nos seguintes desenhos de estudo: ensaio clínico, metanálise e revisão bibliográfica. Apenas artigos em inglês foram considerados, sendo identificados 52 trabalhos potencialmente elegíveis. Após triagem inicial, através da leitura do resumo, foram excluídos trabalhos que não apresentavam a cannabis medicinal como tratamento para transtorno por uso de opioides (31), artigos com os termos “smoker” ou “smoking” no título ou resumo (6) e “pregnant” (1), também foram excluídos estudos em andamento (1). Em seguida, os 13 artigos tiveram o conteúdo integral analisado e 10 deles não abordavam de maneira direta ou indireta o uso de cannabis medicinal no transtorno por uso de opioides. Ao término do processo de eleição, 3 artigos foram incluídos.

Na segunda base de dados, as mesmas palavras-chave foram utilizadas, com prioridade por desenhos de ensaio clínico controlado e revisão sistemática, seguido de seleção de filtros cujo assuntos principais os transtornos relacionados ao uso de opioides; síndrome de abstinência a substâncias e tratamento de substituição de opiáceos, publicados nos últimos 10 anos. Foram identificados 12 artigos potencialmente elegíveis, após a leitura integral destes foram excluídos artigos que não abordavam cannabis medicinal como tratamento para transtorno de uso de opioides (7), artigos que relacionavam cannabis ao uso recreativo (3) e 1 artigo em situação de embargo quando direcionado à plataforma Pubmed. Um trabalho foi incluído. No total, 4 artigos foram incluídos, como demonstrado da Figura 1.

Figura 1 - Bases de dados analisadas.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

3. Resultados

Das pesquisas analisadas, todas foram publicadas em periódicos internacionais. Daqueles selecionados, dois são estudos randomizados e dois são revisões - uma revisão bibliográfica e uma revisão abrangente. Destes quatro estudos selecionados, três são descritos no Quadro 1 por contemplar maior relevância para esta revisão, além de corresponder a uma síntese dos referenciais teóricos adquiridos neste estudo.

Quadro 1 - Descrição dos principais estudos selecionados.

Autor, ano	Título, periódico	Amostra estudada	Principais resultados
McKee <i>et al</i> , 2021	Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, publicado no Journal of psychiatric research.	Dois ensaios duplo-cego, controlados por placebo, com total de 78 participantes, analisaram a eficácia de Dronabinol (forma sintética de THC) no processo de desintoxicação em indivíduos com transtorno por uso de opioides.	Houve redução dos sintomas agudos de abstinência com uso de THC Houve redução de ansiedade e fissura Nenhuma das doses utilizadas foi associada a efeitos adversos graves
Hurd <i>et al</i> , 2019	Cannabidiol for the reduction of cue-induced, craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: A double-blind randomized placebo-controlled trial, publicado no American journal of psychiatry	Um estudo exploratório randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 42 participantes, comparando CBD 400mg; CBD 800mg e placebo.	CBD foi relacionado à redução de fissura e ansiedade CBD reduziu parâmetros de sinais vitais fisiológicos relacionados ao vício Foi observado efeito prolongado Nenhum efeito adverso grave foi observado ou relacionado às doses
Prud'homme & Jutras-Aswad, 2015	Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence, publicado no Substance abuse: research and treatment	Revisão sistemática com análise dos dados clínicos e pré-clínicos disponíveis sobre o impacto do CBD em qualquer das três fases do vício (intoxicação, abstinência e recaída) nos comportamentos aditivos. Ao todo 14 estudos foram incluídos, 6 abordavam comportamentos aditivos relacionados a opioides em ratos e camundongos.	CBD foi relacionado à diminuição de efeitos de intoxicação e recaída Houve redução de comportamentos associados à busca Nenhum estudo humano foi encontrado para comportamentos de dependência de opioides

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Uma revisão sistemática de McKee e colaboradores (2021), revisou 31 estudos controlados e randomizados que investigaram o uso de canabinóides como tratamento principal ou adjuvante em desordens mentais. Dentre esses estudos, 2 ensaios duplo-cegos, controlados, investigaram o efeito do dronabinol (forma sintética do THC), via oral, no processo de desintoxicação em indivíduos com transtornos por uso de opioides. Os resultados demonstraram capacidade de reduzir os sintomas agudos de abstinência, mas não houve impacto significativo na adesão ao tratamento quando comparado ao placebo. Além disso, em doses mais altas, entre 20 e 30 mg, alguns participantes apresentaram efeitos sedativos e taquicardia.

De maneira semelhante, em outro ensaio randomizado, controlado por placebo, de Hurd e colaboradores (2019), 42 participantes receberam 400 ou 800 mg, via oral, de epidiolex (forma sintética de CBD) por 3 dias consecutivos. Os objetivos eram analisar os efeitos agudos, de curto prazo e de longo prazo da administração do canabinóide em indivíduos com transtorno por uso de opioides, abstinentes de heroína. Nesta amostra, foi observado que 11% tinham histórico de transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar, 71% dos participantes tinham hipertensão arterial sistêmica, 25,3% eram HIV positivos e 17,8 tinham hepatite C. Os desfechos foram redução de ansiedade e fissura, com duração prolongada de até 1 semana após a última dose. Ainda, o único fator estatisticamente significativo foi o tempo, com a fissura reduzindo ao longo do tempo de administração da medicação. Nenhuma das doses de CBD foi relacionada a efeitos adversos graves.

Observando resultados da revisão sistemática Prud'homme e Jutras-Aswad (2015), que analisou, em roedores, os efeitos de canabidiol em comportamentos relacionados a opioides, houve diminuição do limiar do sistema de recompensa cerebral, quando da coadministração de morfina (10 mg/kg) e CBD (5mg/kg), sem efeitos adversos relacionados. Em outro trabalho, foi observado redução dos sintomas de abstinência, especialmente gastrointestinais, quando administrado CBD (10 mg/kg) associado a THC (2 mg/kg) em comparação ao THC isolado. O mesmo efeito foi notado em outro ensaio, com doses

crescentes de CBD (5, 20 e 80 mg/kg), administradas subsequentemente. Ainda é fundamental ressaltar que a maioria dos estudos mencionados são preliminares, com tamanhos de amostra relativamente reduzidos e sem padronização dos canabinóides sintéticos e posologias.

De outra maneira, Campbell e colaboradores (2018) baseiam-se em uma revisão bibliográfica de 11 estudos ecológicos e 14 estudos epidemiológicos, avaliando os resultados relacionados ao uso de cannabis medicinal como tratamento de transtornos por uso de opioides. A maioria deles é composta por estudos transversais, cujas limitações estão relacionadas à observação de uma única medida ao longo do tempo. Quatro deles são do tipo coorte clínica prospectiva ou observacional, que forneceram uma abordagem mais confiável na avaliação dos resultados. Os resultados obtidos nesta revisão sugerem associação entre o uso de cannabis medicinal e a redução do consumo de opiáceos, bem como dos danos relacionados a essa categoria de substâncias.

É fundamental ressaltar que a maioria dos estudos mencionados são preliminares, com tamanhos de amostra relativamente reduzidos. São necessárias, portanto, mais pesquisas, especialmente ensaios clínicos controlados em larga escala, para melhor compreender os efeitos da cannabis medicinal no tratamento de transtornos por uso de opioides.

4. Discussão

É possível perceber relação entre a atenuação de sintomas de abstinência em opioides, quando manejados com canabinóides sintéticos. Estes podem representar uma alternativa terapêutica, por favorecer maior adesão quando comparada às terapias de necessidades diárias. Embora os estudos disponíveis tenham resultados distintos, há limitações na literatura atual que, quando ajustadas, podem ser promissoras. A importância dessa discussão reside no vínculo entre desfechos relacionados ao transtorno por uso de opioides e alternativas para redução de danos que a cannabis medicinal pode trazer.

Dentre os estudos selecionados, houve concordância entre ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, quanto aos sinais e sintomas clínicos relacionados à abstinência, quando comparados ao grupo controle. Ambos os canabinóides testados, THC e CBD, parecem reduzi-los, especialmente no que diz respeito à ansiedade e fissura (Hurd et al., 2019; McKee et al., 2021). O cannabidiol apresentou, ainda, capacidade de reduzir parâmetros fisiológicos de reatividade ao estresse, como cortisol salivar e frequência cardíaca. Além disso, nenhuma das doses testadas foi associada a efeitos adversos graves. Diferente do cannabidiol, o THC foi relacionado a taquicardia, quando administradas doses mais altas, e efeito sedativo, sem repercussão na adesão ao tratamento.

De encontro a isso, foi notável o efeito prolongado do CBD, prerrogativa que pode ter implicações clínicas importantes, especialmente para populações cuja adesão diária à medicação pode ser um desafio. No geral, os transtornos por uso de opioides estão associados a outras comorbidades. Isso infere, ainda que em pequenas amostras, que os indivíduos com transtornos de dependência têm maior morbimortalidade que a população sem o transtorno. Dos estudos selecionados, nenhum foi relacionado a efeitos adversos graves, em modelos humanos ou animais, sugerindo segurança do tratamento. Essa propriedade pode ser explicada pela presença de um sistema de comunicação do tipo canabinóide na maioria dos animais, não sendo uma exclusividade dos seres humanos.

Ainda é importante ressaltar que no trabalho de Prud'homme & Jutras-Aswad (2015), nem todas as análises estão alinhadas em relação aos efeitos do CBD nas diferentes fases da dependência de opioides. Alguns destes indicam impacto na fase de intoxicação e na fase de recaída, reduzindo o limiar do sistema de recompensa dos opioides. Os resultados relacionados à fase de abstinência são mais inconclusivos e podem ser influenciados pela coadministração de outros canabinóides. Os resultados também sugerem que o CBD possui propriedades terapêuticas como proteção contra a vulnerabilidade ao estresse e a neurotoxicidade.

De maneira similar, Campbell et al. (2018), obtiveram resultados que sugeriram associação entre o uso de cannabis

medicinal e redução do consumo de opiáceos, bem como nos danos relacionados a essa categoria de substâncias. No entanto, é importante ressaltar que os dados apresentados são inconclusivos, sem evidências claras de causalidade que pode ser explicado pelo amplo espectro de ações metabólicas e funções pró-homeostáticas dos canabinóides.

5. Conclusão

Cannabis medicinal representa uma alternativa terapêutica promissora como tratamento principal ou adjuvante em transtornos por uso de opioides. Foi possível observar redução de sintomas diretamente relacionados à manutenção do vício em estudos clínicos randomizados, controlados por placebo. No entanto, é importante reafirmar as limitações das amostras analisadas, especialmente no que diz respeito à padronização e posologias dos canabinóides.

Os estudos sugerem que canabidiol e tetraidrocanabidiol, isolados ou combinados, podem reduzir os sintomas de abstinência e a fissura em participantes abstinentes, bem como em animais. Os resultados disto são promissores e respaldam investigações adicionais dos canabinóides sintéticos, ou dos fitocanabinóides, como alternativa de tratamento para transtornos por uso de opioides. A relevância de ensaios clínicos com amostras maiores, composição e posologias padronizadas está associada à diminuição de danos em indivíduos com altas taxas de morbimortalidade.

Além disso, os estudos demonstraram relação importante entre uso de cannabis medicinal e redução de doses necessárias de opioides, indicando efeito poupador, cujas implicações são de ordem clínica e econômica. É importante, no entanto, considerar que o uso da cannabis medicinal, ainda que apresente bom perfil de efeitos adversos e segurança de administração, deve ser abordado com cautela. É fundamental, por isso, que o tratamento seja realizado em contexto multidisciplinar, envolvendo profissionais de saúde experientes, levando em consideração as necessidades individuais de cada paciente.

Este trabalho teve como objetivo analisar os dados disponíveis acerca do tema. De acordo com a metodologia aplicada, foi possível observar um déficit de estudos disponíveis, impossibilitando conclusões fundamentadas das vantagens e desvantagens do uso da cannabis medicinal no transtorno por uso de opioides. Assim, identificamos a necessidade de mais estudos com padronização de parâmetros e maior número de amostra para conclusões assertivas.

Referências

- Balu, A., Mishra, D., Marcu, J., & Balu, G. (2021). Medical cannabis certification is associated with decreased opiate use in patients with chronic pain: A Retrospective cohort study in Delaware. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20240>
- Boehneke, K. F., Litinas, E., & Clauw, D. J. (2016). Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *The Journal of Pain*, 17(6), 739–744. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.03.002>
- Campbell, G., Hall, W., & Nielsen, S. (2018). What does the ecological and epidemiological evidence indicate about the potential for cannabinoids to reduce opioid use and harms? A comprehensive review. *International Review of Psychiatry*, 30(5), 91–106. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1509842>
- Capano, A., Weaver, R., & Burkman, E. (2019). Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgraduate Medicine*, 132(1), 56–61. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1685298>
- Degenhardt, L., Charlson, F., Stanaway, J., Larney, S., Alexander, L. T., Hickman, M., Cowie, B., Hall, W. D., Strang, J., Whiteford, H., & Vos, T. (2016). Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), 1385–1398. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30325-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30325-5)
- Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P., Stone, J., Cunningham, E. B., Trickey, A., Dumchev, K., Lynskey, M., Griffiths, P., Mattick, R. P., Hickman, M., & Larney, S. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet. Global Health*, 5(12), e1192–e1207. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3)
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica ciência, ensino, pesquisa*. Artes Medicas.
- Hurd, Y. L., Spriggs, S., Alishayev, J., Winkel, G., Gurgov, K., Kudrich, C., Oprescu, A. M., & Salsitz, E. (2019). Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 911–922. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101191>

- Kathmann, M., Flau, K., Redmer, A., Tränkle, C., & Schlicker, E. (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 372(5), 354–361. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0033-x>
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 172(20), 4790–4805. <https://doi.org/10.1111/bph.13250>
- Lucas, P. (2012). Cannabis as an Adjunct to or Substitute for Opiates in the Treatment of Chronic Pain. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(2), 125–133. <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.684624>
- Lucas, P., & Walsh, Z. (2017). Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *International Journal of Drug Policy*, 42, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.011>
- McKee, K. A., Hmidan, A., Crocker, C. E., Lam, R. W., Meyer, J. H., Crockford, D., Trépanier, A., Aitchison, K. J., & Tibbo, P. G. (2021). Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 140, 267–281. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.044>
- Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E., & Hanuš, Lumír O. (2007). Cannabidiol – Recent Advances. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1678–1692. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790147>
- Meng, H., Page, M. G., Ajrawat, P., Deshpande, A., Samman, B., Dominicis, M., Ladha, K. S., Fiorellino, J., Huang, A., Kotteeswaran, Y., McClaren-Blades, A., Kotra, L. P., & Clarke, H. (2021). Patient-reported outcomes in those consuming medical cannabis: a prospective longitudinal observational study in chronic pain patients. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*, 68(5), 633–644. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01903-1>
- Morales, P., Hurst, D. P., & Reggio, P. H. (2017). Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 103, 103–131. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a Rational Scale to Assess the Harm of Drugs of Potential Misuse. *Lancet* (London, England), 369(9566), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4)
- Prud'homme, M., Cata, R., & Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9, SART.S25081. <https://doi.org/10.4137/sart.s25081>
- Razdan, R. K., Dalzell, H. C., Herlihy, P., & Howes, J. F. (1976). Hashish. 16. Unsaturated side-chain analogs of DELTA.8-tetrahydrocannabinol with potent biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19(11), 1328–1330. <https://doi.org/10.1021/jm00233a014>
- Russo, E. B., & Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Cannabinoid Pharmacology*, 80, 67–134. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
- Slivicki, R. A., Iyer, V., Mali, S. S., Garai, S., Thakur, G. A., Crystal, J. D., & Hohmann, A. G. (2020). Positive Allosteric Modulation of CB1 Cannabinoid Receptor Signaling Enhances Morphine Antinociception and Attenuates Morphine Tolerance Without Enhancing Morphine- Induced Dependence or Reward. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00054>
- Strang, J., Volkow, N. D., Degenhardt, L., Hickman, M., Johnson, K., Koob, G. F., Marshall, B. D. L., Tyndall, M., & Walsh, S. L. (2020). Opioid use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–28. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0137-5>
- Thakur, G., Nikas, S., & Makriyannis, A. (2005). CB1 Cannabinoid Receptor Ligands. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5(7), 631–640. <https://doi.org/10.2174/1389557054368772>
- Vázquez, M., Guevara, N., Maldonado, C., Guido, P. C., & Schaiquevich, P. (2020). Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. *BioMed Research International*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/3902740>