

USO PALIATIVO DA CANNABIS EM PACIENTE COM NEUROPATIA *PALLIATIVE USE OF CANNABIS IN PATIENTS WITH NEUROPATHY*

SOUZA, Ana Maria¹; DOMINGUES, Juliana²; SILVA, Tatiane³;

¹ Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

² Aluna do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco; ³ Aluna do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

jutati.biomed@gmail.com

RESUMO. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura sobre os efeitos positivos relacionados ao uso da Cannabis nos cuidados paliativos em pacientes com neuropatia. Foi realizada uma revisão nas bases de dados *PubMed*, *SciElo* e *Web of Science Knowledge*. A lista dos termos foi elaborada depois de uma análise exploratória, que consistiu na leitura de artigos anteriormente publicados sobre o tema. O ano de publicação dos estudos foi restrito aos últimos dez anos. Os critérios adotados para inclusão dos artigos compreenderam estudos clínicos que relacionavam o uso paliativo da Cannabis em pacientes com neuropatia. Foram encontrados 8 artigos que abordam de maneira mais ampla ou apenas mencionam os efeitos positivos da Cannabis no tratamento de neuropatia. Os resultados deste estudo evidenciam que o uso de Cannabis se apresenta como uma boa opção para redução da dor neuropática, pois auxilia no alívio da dor, promovendo melhorias, entre outras, na qualidade de vida. Infere-se que é de suma importância a realização de novos estudos para que se seja possível consolidar as evidências já determinadas.

Palavras-chave: biomedicina; cannabis; neuropatia.

ABSTRACT. This work aimed to review the literature on the positive effects related to the use of Cannabis in palliative care in patients with neuropathy. A review was carried out in the PubMed, SciElo and Web of Science Knowledge databases. The list of terms was drawn up after an exploratory analysis, which consisted of reading previously published articles on the topic. The year of publication of the studies was restricted to the last ten years. The criteria adopted for inclusion of articles included clinical studies that related the palliative use of Cannabis in patients with neuropathy. 8 articles were found that cover more broadly or just mention the positive effects of Cannabis in the treatment of neuropathy. The results of this study show that the use of Cannabis is a good option for reducing neuropathic pain, as it helps to relieve pain, promoting improvements, among others, in quality of life. It is inferred that it is extremely important to carry out new studies so that it is possible to consolidate the evidence already determined.

Keywords: biomedicine; cannabis; neuropathy.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) consiste em um campo de estudo em constante evolução, pois busca compreender a distribuição de fatores de risco e impacto dessas condições na população. Representa uma ampla categoria de síndromes dolorosas que incluem uma grande variedade de distúrbios periféricos e centrais. Conforme a *International Association for the Study of Pain* (IASP, 2023), a DN é um resultado de uma doença ou lesão que afete o sistema somatossensorial. Dados da literatura reportam ocorrência de DN em 7% a 10% da população, sendo que 15% das pessoas que sofrem de dor têm DN. Nos diabéticos, o número corresponde ao dobro da população 16%. Nos idosos, a prevalência estimada pode chegar até 32%, 40% - 80% dos pacientes com câncer vão desenvolver DN após tratamento com quimioterapia após 3 a 6 meses de tratamento (SABO; BAPTISTA, 2023).

A neuropatia periférica é um estado complexo e crônico que ocorre quando as fibras nervosas são danificadas, disfuncionais ou lesionadas, enviando sinais incorretos aos centros de dor no sistema nervoso central. Caracteriza-se por fraqueza, dor e parestesias que geralmente começam nas mãos ou nos pés e progridem em direção proximal. Os sintomas dependem do número e dos tipos de nervos afetados (MODESTO-LOWE; BOJKA; ALAVARADO, 2018).

Em muitos casos, a neuropatia periférica é idiopática, mas as causas comuns incluem diabetes, alcoolismo, infecção pelo vírus HIV e doenças autoimunes. Outros incluem toxicidade por quimioterapia e metais pesados (MODESTO-LOWE; BOJKA; ALAVARADO, 2018).

O diagnóstico da DN é baseado em, pelos menos, três itens: tipo de dor e sintomas subjetivos, sinais clínicos objetivos de disfunção nervosa ou testes laboratoriais que demonstrem as alterações e resposta positiva a um tratamento com fármacos eficazes para tratamento de DN (SABO; BAPTISTA, 2023).

Estudos eletrodiagnósticos em exame clínico, achados de imagem, como radiografias simples e ultrassonografia para identificar fraturas, tumores e avaliar a lesão do nervo. A ressonância magnética também é útil para visualizar as partes moles e caracterizar a lesão. Um amplo espectro de causas neuropáticas, destaca a importância das modalidades de imagem no diagnóstico (AAKANKSHA et al., 2018).

Os pilares da terapia incluem anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina. Uma opção mais invasiva é a estimulação da medula espinhal. Estes tratamentos podem ter efeitos adversos consideráveis e as taxas de resposta permanecem abaixo do ideal, sendo o alívio da dor insuficiente para melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes. Melhores tratamentos são necessários para melhorar os resultados clínicos e a experiência do paciente (MODESTO-LOWE; BOJKA; ALAVARADO, 2018).

O uso medicinal da planta Cannabis através da sua apropriação de derivados de fitocanabinoides e canabinoides vêm sendo recomendada como alternativa importante para condições clínicas diversas há séculos. No que tange ao manejo de dor, duas classes terapêuticas derivadas de vegetais e fármacos são comumente utilizadas: opioides e anti-inflamatórios. A ciência por trás de seus efeitos terapêuticos interage com o sistema endocanabinóide do corpo para reduzir dor (SABO; BAPTISTA, 2023).

O sistema endocanabinóide atua como um sinalizador lipídico presente no corpo de uma pessoa relacionado com processos patológicos e fisiológicos, sendo formado por endocanabinóides (mediadores), canabinóides (receptores) e suas enzimas de síntese e degradação, incumbidas pelo metabolismo dos endocanabinóides (LEE et al., 2018). Os receptores canabinóides são denominados de CB-1 e CB-2, ambos estão localizados na membrana pré-sináptica dos neurônios nos sistemas nervo central e periférico, com o CB-1 sendo mais concentrado que o CB-2 no sistema nervoso central. Por outro lado, no sistema

nervoso periférico, ocorre distribuição nos tecidos periféricos e nas diferentes células, em especial células de defesa (MALDONADO; BAÑOS; CABAÑERO, 2016; DE PETROCELLI et al., 2000). Os receptores consistem em proteínas que permitem a interação de substâncias sinalizadoras resultantes da parte externa da célula, como neurotransmissores, com moléculas das células. Quando os canabinóides ativam os receptores, a proteína G desperta reações químicas que refletem na redução do encaminhamento de informações deste neurônio para outros, podendo proporcionar uma diversidade de efeitos, dentre eles o envolvimento na diminuição da sensibilidade aos estímulos da dor. Entretanto, existem canabinóides sintéticos e endocanabinóides que atuam de maneira isenta dos receptores CB-1 e CB-2 (HALL; CAPELA, 2019; LEE et al., 2018; MALDONADO; BAÑOS; CABAÑERO, 2016).

Conforme descrito por Hall (2019), Russo e Hohmann (2013), é possível fazer uma relação ente o sistema endocanabinóide com a Cannabis, assimilando que o cérebro gera uma “maconha natural”, todavia, diferente dos resultados dos usuários da maconha. Além do mais, perceber, por meio do sistema endocanabinóide e da Cannabis, vantagens para o corpo das pessoas, assim, tendo pertinência para uma determinada perspectiva de terapia de dores, como exemplo, DN.

O tema foi escolhido devido a possibilidade de analisar as evidências científicas disponíveis no que tange a eficácia da Cannabis no impacto na qualidade de vida, no alívio e terapêutica na perspectiva da dor, impacto, bem como mecanismos de ação e considerações legais e éticas relacionados ao seu uso. A importância desta pesquisa está na possibilidade de dispor informações técnicas relevantes relacionadas ao uso de Cannabis em pacientes com neuropatia, podendo, dessa forma, contribuir para um melhor entendimento dos aspectos que envolvem essa temática, além de contribuir com a sociedade, ao relatar um tema que influencia diretamente na vida das pessoas.

O uso da Cannabis vem crescendo e com isso as descobertas aumentam, levando a diversos caminhos de melhoria de vida para os pacientes com neuropatia, atualmente acomete uma média de 7 a 10% da população, porém com possibilidade de aumento com o envelhecimento da população, o que leva ao interesse no uso paliativo (SABO; BAPTISTA, 2023). Porém, assim como outros medicamentos com a mesma finalidade, efeitos adversos podem acontecer. A pergunta que norteia esta pesquisa é: quais os principais benefícios resultantes do uso da Cannabis para fins neurológicos?

Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento dos efeitos clínicos positivos relacionados ao uso da Cannabis nos cuidados paliativos em pacientes com neuropatia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados *PubMed*, *SciElo* e *Web of Science Knowledge*. A estratégia de revisão foi desenvolvida relacionando os seguintes termos: “*neuropathy*”, “*cannabis*”, “*palliative use of cannabis*”, “*cannabis use in neuropathy*”, “*cannabis use*”, “*cannabinoids neuropathic pain therapy*”, “*therapeutic use of cannabinoids*”, e os seus respectivos termos em português. A lista dos termos foi definida depois da realização de uma análise exploratória, que consistiu em uma leitura de artigos anteriormente publicados acerca do tema.

A busca limitou-se aos títulos de artigos, resumos e palavras-chave. Foi colocada uma restrição de 10 anos em relação ao ano de publicação dos estudos, contemplando o período de 2013 a 2023. No que diz respeito ao idioma, foram inseridos artigos nas línguas portuguesa e inglesa. Depois da etapa de busca, os artigos encontrados foram selecionados considerando os seus títulos e resumos, que deveriam ter uma aderência ao tema. No tocante ao delineamento

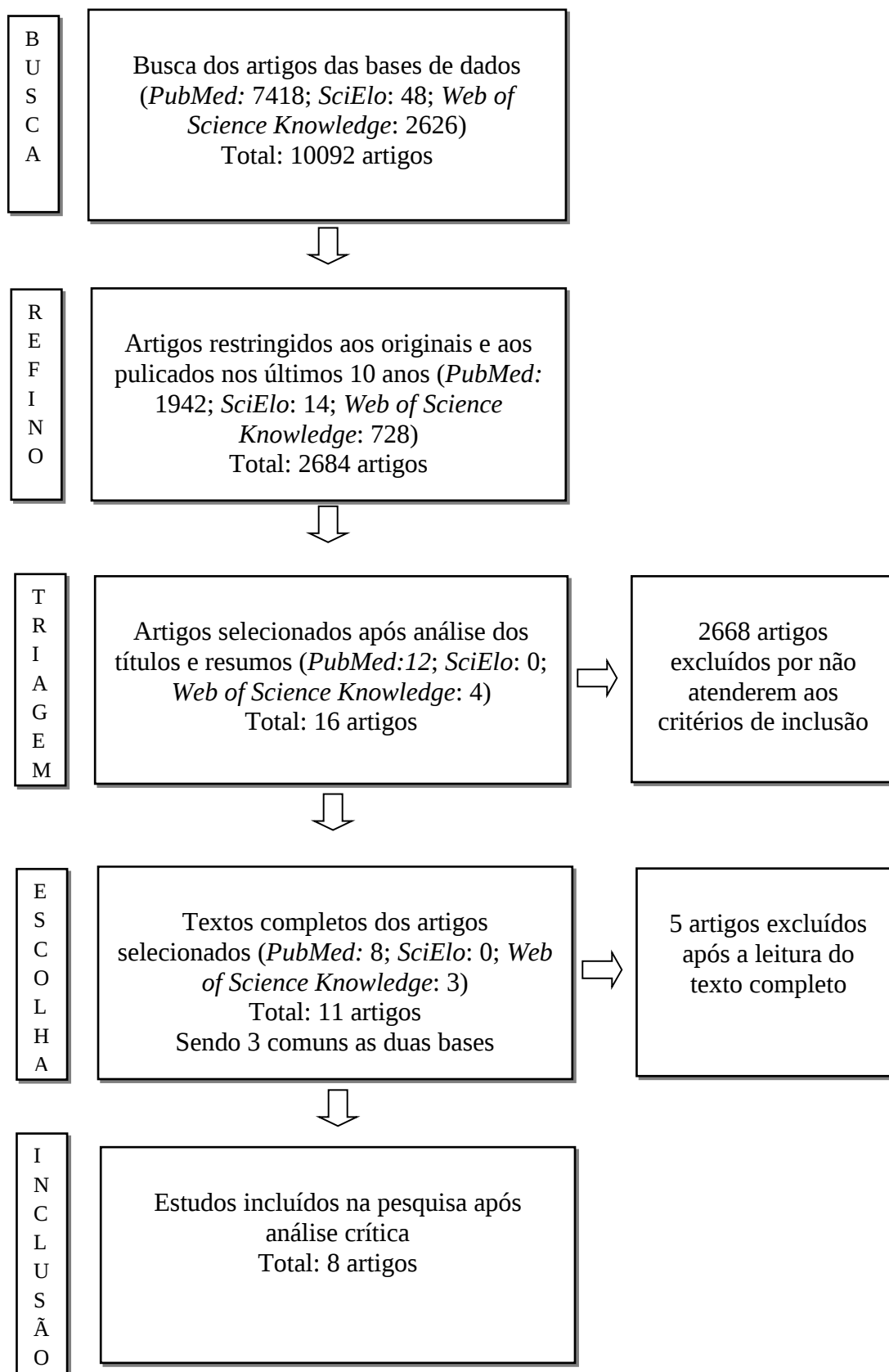
dos estudos foram incluídos estudos clínicos prospectivos e retrospectivos (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle) e também estudos transversais. Os critérios adotados para inclusão dos artigos compreenderam estudos clínicos que relacionavam o uso paliativo da Cannabis em pacientes com neuropatia. Os artigos foram excluídos quando o estudo incluía crianças e animais, sendo a população-alvo, unicamente de pessoas adultas e idosas, dentre homens e mulheres.

Os artigos completos foram avaliados para verificação dos critérios de inclusão e extração de dados. Para extração e interpretação dos dados organizou-se os conteúdos da seguinte maneira: referência completa, objetivo do estudo, população-alvo e tamanho da amostra; aspectos paliativos e descrição do tratamento com Cannabis; método de avaliação de neuropatia e resumo dos resultados.

A Figura 1 mostra as etapas de aquisição dos dados das bases pertinentes a busca, a avaliação dos títulos e resumos, bem como, os dados dos artigos selecionados após a leitura dos textos completos.

De acordo com a Figura 1, depois da colocação das palavras-chave no campo de busca da base de dados selecionada e do refinamento em relação ao ano de publicação e artigos originais, teve-se um retorno de 1942 artigos na base *PubMed*, 14 artigos na *SciElo* e 728 artigos na *Web of Science Knowledge*, resultando um total de 2684 artigos nas três bases pesquisadas. Após a leitura e emprego dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 8 artigos para o estudo desta pesquisa. Os quais são dispostos na seção de Resultados e Discussão.

Figura 1 – Fluxograma dos métodos de busca, refinamento, Triagem, Escolha e Inclusão de artigos



Fonte: Próprio autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depois da revisão da literatura foram selecionados 8 artigos que versam de forma ampla sobre os efeitos positivos relacionados ao uso da Cannabis nos cuidados paliativos em pacientes com neuropatia. As publicações estavam escritas no idioma inglês, sendo que tais foram publicadas no período entre os anos de 2015 a 2020.

Inicialmente os artigos foram avaliados no tocante ao objetivo e avaliação da população em estudo. A seguir, foi realizada a leitura dos artigos bem como realizada a avaliação crítica destes procurando identificar os benefícios da Cannabis nos cuidados paliativos em pacientes com neuropatia.

No Quadro 1 são apresentados os títulos assim como os objetivos dos 8 artigos analisados.

Quadro 1 – Títulos e objetivos dos artigos analisados.

Títulos	Objetivos
1. Promising treatments for neuropathic pain.	Trazer possibilidades de tratamento para o alívio da DN.
2. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology	Analisar o uso de Cannabis para casos refratários.
3. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy.	Estudar pacientes com neuropatia periférica diabética para avaliar a eficácia e tolerabilidade a curto prazo de Cannabis.
4. A secondary analysis from a randomized trial on the effect of plasma tetrahydrocannabinol levels on pain reduction in painful diabetic peripheral neuropathy.	Examinar a associação entre os níveis plasmáticos de tetrahydrocannabinol e a resposta à dor em uma análise secundária de dados de um estudo recente sobre neuropatia diabética.
5. Cannabinoids: current and future options to treat chronic and chemotherapy-induced neuropathic pain.	Discutir o efeito terapêutico de drogas direcionadas ao sistema endocanabinóide em estudos pré-clínicos e clínicos, e os mecanismos de ação difusos de canabinóides no alívio da dor.
6. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Metaanalysis.	Determinar a eficácia analgésica e a segurança dos canabinóides seletivos em comparação com o manejo convencional ou placebo para tratamento da DN.
7. Cannabis and Cannabinoids in Cancer Pain Management	Estudar a Cannabis no tratamento da dor fornecendo uma visão sobre a prática canadense.
8. Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain	Realizar um resumo da literatura acerca do uso de canabinóides no tratamento da dor neuropática.

Fonte: Próprio autores.

Quanto a população, 5 estudos abordaram a Cannabis relacionada a mulheres e homens e 3 não relatam o gênero. Quanto a idade dos usuários, em quatro trabalhos não foram mencionadas, e os demais avaliaram adultos, com idade variando de 22 a 54 anos. O estudo com maior amostra de participantes foi 1219 pessoas e o estudo com menor amostra avaliou 1 pessoa.

O primeiro estudo selecionado teve como objetivo apresentar aos leitores novas possibilidades de tratamento com Cannabis para o alívio da DN (SCHESTATSKY et al., 2014). Como resultado, os autores recomendaram que as diretrizes baseadas em evidências sejam seguidas, e que opções farmacológicas, levando em consideração a segurança dessas abordagens, podem ser usadas isoladamente ou em combinação, isto é, pacientes refratários ou intolerantes às modalidades convencionais de neuropatias. Como conclusão, descreveram que as abordagens não convencionais para DN são promissoras, mas estudos adicionais são justificados no futuro, a fim de replicar e confirmar as demonstrações apresentadas no trabalho que desenvolveram.

No segundo estudo desta pesquisa, Brucki et al. (2015) também avaliaram o uso da Cannabis para casos refratários. Os resultados corroboram com os descritos por Schestatsky et al. (2014), isto é, os autores observaram que o uso da Cannabis é uma boa alternativa para os casos refratários. Entretanto, destacaram que existe a necessidade de mais estudos sobre a temática no que diz respeito ao uso sistemático dessa terapêutica.

Wallace et al. (2015) estudaram pacientes com neuropatia periférica diabética para avaliar a eficácia e tolerabilidade a curto prazo da Cannabis inalada. Cada participante foi exposto a 4 sessões de dosagem única de placebo ou a doses baixas (1% de tetraidrocannabinol [THC]), médias (4% THC) ou altas (7% THC) de cannabis. Os indivíduos receberam a Cannabis em aerossol ou placebo e a intensidade da dor e a pontuação subjetiva de “altura” foram medidas em 5, 15, 30, 45 e 60 minutos e depois a cada 30 minutos por mais 3 horas. Houve uma diferença significativa nos escores de dor entre as doses ($P < 0,001$). Comparações específicas significativas foram placebo versus doses baixas, médias e altas ($P = 0,031$, $0,04$ e $< 0,001$, respectivamente) e doses altas versus doses baixas e médias (ambas $P < 0,001$). Houve um efeito significativo da dose alta na escova de espuma e na dor provocada por von Frey (ambos $P < 0,001$). Houve um efeito negativo significativo (desempenho prejudicado) da dose alta em 2 dos 3 testes neuropsicológicos (Teste de adição serial auditiva estimulada, Trail Making Teste Parte B. Como conclusão, este pequeno ensaio clínico de curto prazo, controlado por placebo de Cannabis inalada demonstrou uma redução dependente da dose na dor da neuropatia periférica diabética em pacientes com dor refratária ao tratamento. Isto acrescenta evidências preliminares para apoiar futuras pesquisas sobre a eficácia dos canabinóides na dor neuropática.

Em Outro estudo, Wallace et al. (2020) analisaram pacientes com dor resultante de neuropatia diabética e avaliaram a resposta analgésica após aplicação de doses de THC via aerossóis. Além disso, uma janela terapêutica foi avaliada no sentido de investigação farmacocinética da Cannabis. Foi observado que há estudos afirmativos na relação entre níveis plasmáticos de THC e a dose de THC, confirmado por este mesmo estudo, como principal resultado, mostrando que a janela terapêutica neste caso de dor em diabetes é dentre 16 ng/mL e 31 ng/mL em níveis de THC no plasma. Estas descobertas sublinham a importância de medir os níveis plasmáticos de canabinóides ao realizar outras pesquisas.

O quinto estudo estuo selecionado abordou o uso de canabinóides para ações analgésicas, em especial na medula espinal, no cérebro e nas áreas periféricas, referentes a DN têm sido realizados. Blanton et al. (2019) estudaram a atuação de canabinóides na forma de inalação em um contexto onde a quimioterapia induz a neuropatia periférica e situações em que

o nervo sensorial bem como déficits motores são evidenciados, há pouca ou limitada ação terapêutica medicinal para estes casos. Diante disso, foram observadas algumas atuações antinociceptivas de canabinóides (THC e CBD) em estudos experimentais com a atuação de fármacos como a cisplatina, oxaliplatina, vincristine e paclitaxel. Em um estudo clínico apresentado neste estudo, aconteceu uma diminuição da intensidade da dor acima de 50% utilizando spray na oromucosa em uma miligramagem de 2,5 a 120 mg de Δ^9 -THC e 2,5 a 120 mg de CBD.

Um estudo para determinar a eficácia analgésica e a segurança dos canabinóides seletivos em comparação com o manejo convencional ou placebo para tratamento de DN foi realizado (MENG et al., 2017). Neste estudo foram avaliados 11 ensaios clínicos incluindo 1219 pacientes. O uso de canabinóides foi associado a melhorias na qualidade de vida e no sono, sem grandes efeitos adversos. Como conclusão, os autores descreveram que houve um pequeno benefício analgésico em pacientes com DN. Além disso, os autores sugerem que existe a necessidade de estudos maiores, bem planejados e randomizados para avaliar melhor a dosagem específica, a duração da intervenção e o efeito dessa intervenção na função física e psicológica.

Meng et al. (2020) também estudaram a Cannabis no tratamento da dor fornecendo uma visão sobre a prática canadense. De acordo com esse estudo, pacientes em tratamento de câncer que usaram 10 mg de THC experimentaram redução da dor proporcional a 60 mg de codeína e em comparação à sedação com 120 mg de codeína. Como conclusão, inferiram que esta melhoria foi associada ao combate à dor neuropática.

E, por fim, no último estudo incluído nesta revisão, um resumo da literatura acerca do uso de canabinóides no tratamento da dor neuropática foi descrito (CASEY; VAUGHAN, 2018). Os autores destacaram que embora alguns estudos sugerem que a Cannabis pode ser útil para a DN, é importante notar que a meta-análise mais atualizada dos canabinóides sugere que eles têm alguma, mas apenas modesta, eficácia contra a dor. O problema, no entanto, é que tal meta-análise nem sempre distingue entre os tipos de canabinóides utilizados nestes estudos, ou a sua via, dose ou duração da administração. Isto pode ser contrastado com uma meta-análise de um medicamento específico, como gabapentina ou pregabalina, que avalia apenas estudos que utilizam doses e vias de administração específicas. Além disso, tal meta-análise nem sempre distingue entre tipos/subtipos de doenças e a sua gravidade, ou se os pacientes são resistentes aos medicamentos atuais. Esta informação pode ser crucial para determinar o uso mais eficaz de canabinóides.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, infere-se que os estudos abordados ao longo desta pesquisa evidenciaram que o uso de Cannabis se apresenta como uma boa opção de tratamento para redução da dor neuropática, sobretudo quanto ao uso do canabidiol e tetra-hidrocanabinol (THC), tendo em vista que alivia a dor, bem como outros sintomas associados, promovendo dessa maneira melhorias na qualidade de vida e no sono do paciente, sem a ocorrência de grandes efeitos adversos. Conclui-se que é de suma importância a realização de novos estudos vislumbrando consolidar as evidências já determinadas e analisar outros fitocanabinóides e elementos da planta, para que seja possível obter evidências mais precisas.

REFERÊNCIAS

- BLANTON, H. L.; BRELSFOARD, J.; DETURK, N.; PRUITT, K.; NARASIMHAN, M.; MORGAN, D. J.; GUINDON, J. **Cannabinoids: current and future options to treat chronic and chemotherapy-induced neuropathic pain**. *Drugs*, 79, p. 969-995, 2019.
- BRUCKI, S. M. D.; FROTA, N. A.; SCHESTATSKY, P.; SOUZA, A. H.; CARVALHO, V. N.; MANREZA, M. L. G.; MENDES, M. F.; COMINI-FROTA, E.; VASCONCELOS, C.; TUMAS, V.; FERRAZ, H. B.; BARBOSA, E.; JURNO, M. E. **Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Arq. Neuro-Psiquiatr, 73, p. 371-374, 2015.
- CASEY, S. L.; VAUGHAN, C. W. **Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain**. *Medicines*, 5, p. 67-72, 2018.
- DE PETROCELLI, L.; MELCK, D.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. **Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders**. *Chem Phys Lipids*, 108, p. 191-209, 2000.
- HALL, J. M.; CAPELA, J. P. **O sistema endocanabinóide no controle da dor neuropática**. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 8, p. 31-46, 2019.
- IASP. **Classification of Chronic Pain**. 2ed. Disponível em: < http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions>. Acesso: 22 nov. 2023.
- LEE, G.; GROVEY, B.; FURNISH, T.; WALLACE, M. **Medical cannabis for neuropathic pain**. *Curr Pain Headache Rep.*, 22, p. 8, 2018.
- MALDONADO, R.; BAÑOS, J. E.; CABAÑERO, D. **The endocannabinoid system and neuropathic pain**. *Pain*, 157, p. 23-32, 2016.
- MENG, H.; JOHNSTON, B.; ENGLESAKIS, M.; MOULIN, D. E.; BHATIA, A. **Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Metaanalysis**. *Anesth Analg*, 125, p. 1638-1652, 2017.
- MENG, H.; DAI, T.; HANLON, J. G.; DOWNAR, J.; ALIBHAI, S. M. H.; CLARKE, H. **Cannabis and Cannabinoids in Cancer Pain Management**. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 14, p. 87-93, 2020.
- MODESTO-LOWE, V.; BOJKA, R.; ALVARADO, C. **Cannabis for peripheral neuropathy: the good, the bad, and the unknown**. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 85, p. 943-949, 2018.
- RUSSO, E. B.; HOHMANN, A. G. **Role of cannabinoids in pain management**. In: Deer, T. S.; Leong, M. S.; Buvanendran, A.; Gordin, V.; Kim, P. S., Panchal, S. J et al. *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches*. 1ed. New York: Springer; 2013.

SABO, H. W.; BAPTISTA, A. G. **Neuropathies and the use of cannabinoids as a therapeutic strategy.** Brazilian Journal of Plain, 6, p. 1-5, 2023.

SCHESTATSKY, P.; VIDOR, L.; WINCKLER, P. B.; ARAUJO, T. G.; CAUMO, W. **Promising treatments for neuropathic pain.** Arq Neuropsiquiatr, 72: p. 881-888, 2014.

WALLACE, M. S.; MARCOTTE, T. D.; UMLAUF, A.; GOUAUX, B. ATKINSONY, J. H. **Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy.** The Journal of Pain, 16, p. 616-627, 2015.

WALLACE, M. S.; MARCOTTE, T. D.; ATKINSON, J. H.; PADOVANO, H. T.; BONN-MILLER, M. **A secondary analysis from a randomized trial on the effect of plasma tetrahydrocannabinol levels on pain reduction in painful diabetic peripheral neuropathy.** J Pain., 21, p. 1175-86, 2020.