



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

CRISTHIAN DOUGLAS SANTOS DO CARMO LISBÔA

**MEDICAMENTOS DERIVADOS DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA
POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Lagarto

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

CRISTHIAN DOUGLAS SANTOS DO CARMO LISBÔA

**MEDICAMENTOS DERIVADOS DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA
POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Msc. Evelyn de Oliveira Machado

Co-orientador: Dr. Jorge Dornellys da Silva Lapa

Lagarto

2024

CRISTHIAN DOUGLAS SANTOS DO CARMO LISBÔA

**MEDICAMENTOS DERIVADOS DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA
POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Medicina de Lagarto da Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Msc. Evelyn de Oliveira Machado

Co-orientador: Dr. Jorge Dornellys da Silva Lapa

Aprovado em: 21/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Msc. Evelyn de Oliveira Machado

Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Victor Vilhena Barroso

Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dr. Luis Felipe Souza da Silva

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais, Sidinei Vieira do Carmo e Marizete Maria dos Santos, por seu apoio incondicional ao longo de todos esses anos. Sem eles, nada seria possível.

A Andreza Belchior, minha amada, que é a melhor companheira em todos os momentos, felizes ou conturbados; que é afeto, cuidado e cujo amor me motiva diariamente a alcançar a minha melhor versão.

A Maria Lúcia Oliveira Belchior (*in memoriam*), a musa inspiradora deste trabalho, cuja saudade eterna também é o combustível necessário a uma carreira dedicada ao tratamento de dores crônicas.

A Jorge Dornellys pela brilhante orientação, pela dedicação em ensinar e por ser uma inspiração profissional e acadêmica na Neurocirurgia e na medicina da dor.

A Evelyn Machado, orientadora querida, pelo apoio e acolhimento neste trabalho e no ambulatório.

A todos os mestres, professores e preceptores que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação enquanto ser humano, médico e eterno estudante.

A todos os pacientes (passados e futuros), com os quais tive a honra de aprender e continuo sempre a me aperfeiçoar para ser um profissional de excelência.

RESUMO:

Introdução: A polineuropatia diabética dolorosa (PDPN) é uma complicação comum do Diabetes Mellitus (DM), presente em aproximadamente 20 a 25% dos diabéticos. Uma parte desses pacientes com PDPN são refratários ao tratamento padrão, e os medicamentos derivados da cannabis (MDC) têm sido considerados como uma opção. **Objetivo:** Avaliar o grau de resposta terapêutica dos MDC existentes atualmente no controle algico na PDPN, além de fatores associados a esta resposta e o perfil de efeitos adversos (EA). **Metodologia:** Conforme as recomendações do PRISMA para revisões de escopo, uma busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science por artigos relatando o uso de MDC para controle da dor na PDPN, sem restrição de idioma ou data de publicação. Estes trabalhos deveriam descrever objetivamente a avaliação da dor, utilizando escalas de dor validadas ao início e final do estudo, além de um seguimento por no mínimo 4 semanas. O desfecho primário foi a redução > 30% da dor após o fim do estudo. As taxas de EA graves e não graves também foram analisadas. **Resultados:** 6 artigos foram selecionados, conforme os critérios de inclusão, totalizando 615 participantes. Quatro estudos clínicos utilizaram Nabiximols (THC 27 mg/ mL + CBD 25 mg/ mL); um utilizou óleo de extrato de Canabidiol (CBD 250 mg/ 3 fl. oz.); um utilizou a Nabilona 1 mg; um utilizou a Palmitoiletanolamida micronizada (PEA-m 300 mg). Os MDC foram eficazes em reduzir os níveis de dor em todos os estudos, mas com significância estatística em apenas 3. Dois trabalhos apresentaram melhora de > 30% dos níveis de dor em mais da metade dos participantes. 22 participantes (3,57%) apresentaram EA graves. 371 (60,32%) relataram algum evento não grave, sendo tontura o mais comum, seguido por náuseas, vômitos, sedação, xerostomia, desorientação e disgeusia. **Conclusão:** Os resultados descritos nesta revisão foram conflitantes, com benefício modesto ou nenhum benefício em pacientes com PDPN. Os MDC não podem ser recomendados como terapia de primeira linha, uma vez que há evidências limitadas para apoiar a sua prescrição. Seu uso só poderia ser indicado em casos refratários, após decisão compartilhada com o paciente.

Descritores: Neuropatia diabética dolorosa; tetrahydrocannabinol; THC; cannabis.

ABSTRACT:

Introduction: Painful diabetic polyneuropathy (PDPN) is a common complication of Diabetes Mellitus (DM), present in approximately 20 to 25% of diabetic patients. A portion of these patients with PDPN are refractory to standard treatments, and cannabis-derived medications (CDM) have been raised as an option. **Objective:** To evaluate the degree of therapeutic response of currently existing CDM in the pain control of PDPN, the factors associated with this response and the frequency of adverse events (AE). **Methodology:** Following PRISMA guidelines for scoping reviews, PubMed, Embase and Web of Science were searched for articles reporting improvement of pain scores following the use of CDM, without language or publication date restriction. Studies were included if they objectively reported pain evaluation using validated pain scores at the baseline and at the endpoint, and a follow-up of at least 4 weeks. The main outcome was a reduction of > 30% in pain at the endpoint. Also, AE rates of serious and non-serious events were evaluated. **Results:** Six studies were included for the eligibility criteria, in a total of 615 participants. Four clinical studies used Nabiximols (THC 27 mg/ mL + CBD 25 mg/ mL); one used Cannabidiol extract oil (CBD 250 mg/ 3 fl. oz.); one used Nabilone 1 mg; one used micronized Palmithoylethanolamide (m-PEA 300 mg). The intervention reduced pain scores in 6 studies, however, there was statistical significance in only 3 of them. Two of these showed > 30% pain reduction in more than half of the participants. 22 participants (3,57%) presented a serious AE. 371 (60,32%) reported a non-serious event and dizziness was the most common, followed by nausea, vomiting, somnolence, dry mouth, disorientation and dysgeusia. **Conclusion:** The results described in this review were conflicting, with modest or no benefit in patients with PDPN. CDM cannot be recommended as first line therapy since there is limited evidence to support their prescription. Its use could only be indicated in refractory cases, after shared decision with the patient and adequate discussion about the risks and benefits.

Keywords: *Painful diabetic neuropathy; tetrahydrocannabinol; THC; cannabis.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia de busca.....	16
Tabela 2 – Dados Sociodemográficos.....	21
Tabela 3 – Eficácia Terapêutica.....	22
Tabela 4 – Efeitos Adversos Graves.....	24
Tabela 5 – Efeitos Adversos Não Graves.....	24

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA de revisão sistemática.....	17
--	-----------

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos	18
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

CBD - Canabidiol

CEP/UFS - Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

DM - Diabetes mellitus

DRGS - *Dorsal root ganglion stimulation*

EA - Efeitos adversos

ECR – Ensaio clínico randomizado

EERW - *Enriched enrollment randomized withdrawal*

HADS-D - *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

HTLV – *Human Type I Lymphotropic Virus*

IC – Intervalo de Confiança

IRSN – Inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina

MDC – Medicamentos derivados da cannabis

MNSI - *Michigan Neuropathy Screening instrument*

NPS - *Neuropathic Pain Scale*

NPSI - *Neuropathic Pain Symptoms Inventory*

NRS - *Numeric Rating Scale*

OR – *Odds Ratio*

PDPN - *Painful diabetic peripheral neuropathy*

PEA-m - Palmitoiletanolamida micronizada

PRISMA-ScR - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*

SCS - *Spinal cord stimulation*

SNC - Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

THC - Delta-9-tetrahidrocanabinol

TPS - *Total Pain Score*

TSS - *Total Symptom Score*

VAS - *Visual Analogic Scale*

2-AG - 2-araquidonoil-glicerol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	11
2.1. OBJETIVO GERAL	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1. NEUROPATIA PERIFÉRICA RELACIONADA AO DIABETES MELLITUS:	12
3.2. CANNABIS E O SISTEMA ENDOCANABINOIDE:	13
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4.1. TIPO DE PESQUISA.....	15
4.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	15
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	15
4.4. COLETA DE DADOS E ANÁLISE.....	16
4.5. SÍNTESE DE DADOS	16
4.6. ASPECTOS ÉTICOS	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1. MEDICAMENTOS UTILIZADOS	21
5.2. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE DOR NEUROPÁTICA	21
5.3. EFICÁCIA TERAPÊUTICA	22
5.4. EFEITOS ADVERSOS.....	23
6. DISCUSSÃO	26
7. CONCLUSÃO	32
8. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

Cerca de 28 a 49% dos pacientes diabéticos sofrem com neuropatia periférica e destes, 25 a 50% apresentam dor neuropática (ABBOTT et al, 2011). Assim, a polineuropatia diabética dolorosa (PDPN - *painful diabetic peripheral neuropathy*) é uma complicação comum do diabetes mellitus (DM), presente em aproximadamente 1 a cada 4 pacientes diabéticos (BRASIL, 2020). A apresentação clínica inclui dor do tipo neuropática de intensidade variável (descritores mais comuns como choque, queimação, sensação dolorosa de frio, disestesias, parestesias, hiperalgesia e alodinia), assim como polineuropatia comprimento-dependente, com alterações sensitivas (hipoestesia em padrão de fibras grossas e/ou finas) e, mais raramente, alterações autonômicas e até motoras (TREEDE et al., 2008; SELVAJARAH et al., 2019; BRASIL, 2020). A PDPN implica em importante piora na qualidade de vida dos pacientes, além do grande impacto financeiro nos sistemas de saúde e na sociedade (BAKKER et al., 2016; SELVAJARAH et al., 2019).

Nenhuma terapia modificadora da doença foi aprovada para PDPN. No entanto, o tratamento de fatores de risco modificáveis (ex.: hiperglicemia; dislipidemia; tabagismo) pode limitar a progressão da doença e, portanto, são objetivos terapêuticos importantes. Os tipos ideais de atividade física e estratégias dietéticas que podem melhorar os resultados ainda não são bem estabelecidos. Quanto à dor neuropática, utilizam-se anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina (IRSN) e opioides. (SELVAJARAH et al., 2019; BRASIL, 2020; RAGHU et al., 2021). Nos casos refratários, também é possível indicar intervenções cirúrgicas, como a estimulação medular (SCS - *spinal cord stimulation*) (YEUNG et al., 2024) e a estimulação do gânglio da raiz dorsal (DRGS - *dorsal root ganglion stimulation*) (KOETSIER et al., 2023).

Ainda, existem alternativas de menor evidência científica, mais raramente utilizadas na prática clínica. Uma delas é a cannabis e os seus derivados. O potencial terapêutico da cannabis tem sido amplamente estudado, seja sob a forma *in natura* da planta ou como medicamentos, em várias patologias, como a epilepsia (GLOSS; VICKREY, 2014) e transtornos neuropsiquiátricos (MCLOUGHLIN et al., 2014; BOSNJAK KUHARIC et al., 2021). Quanto ao potencial analgésico, existem trabalhos que empregam os derivados da cannabis na fibromialgia (WALITT et al., 2016) e na dor neuropática crônica de diversas etiologias (MÜCKE et al., 2018), por exemplo. O objetivo desta revisão é avaliar o grau de resposta terapêutica dos medicamentos derivados da cannabis (MDC) existentes atualmente no controle da dor nos pacientes com PDPN.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar, por meio de perguntas estruturadas para revisão sistemática da literatura, o grau de resposta terapêutica dos MDC existentes hoje no controle da dor dos pacientes com PDPN.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Reconhecer fatores preditores para resposta a essa terapêutica (ex: fenótipo clínico da dor neuropática).
- 2) Identificar se existem parâmetros terapêuticos com melhor resposta que outros (ex: apresentação; via de administração; dosagem; posologia).
- 3) Descrever os principais efeitos adversos (EA) associados ao uso de MDC, e suas respectivas taxas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. NEUROPATIA PERIFÉRICA RELACIONADA AO DIABETES MELLITUS:

A DM é uma doença crônica não transmissível de elevada relevância pública, com estimativa mundial entre 8,5% e 10,1% na população entre 20 e 79 anos. (BRASIL, 2020; KAUR et al., 2023). Uma complicação tardia da DM é o acometimento do sistema nervoso periférico (SNP), caracterizado por uma neuropatia periférica secundária à lesão de fibras finas, notoriamente as fibras A δ e fibras do tipo C. Estas são fibras nervosas pouco mielinizadas ou amielinizadas, responsáveis pela transmissão de estímulos sensitivos de dor temperatura, além de atividades do sistema nervoso autonômico. Esses estímulos, então, são transmitidos da periferia ao SNC, com entrada no corno dorsal da medula espinal e ascensão até as regiões corticais do encéfalo, para processamento da informação sensorial. (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

A neuropatia de fibras finas possui diversas etiologias, sejam elas hereditárias, como na doença de Fabry, doença de Tangier ou doença de Charcot-Marie-Tooth, sejam elas adquiridas. Quanto a este último grupo, destacam-se as causas metabólicas (como a DM, mas também o hipotireoidismo e a deficiência da vitamina B12); causas infecciosas (ex.: hanseníase, neuralgia pós-herpética, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], ou pelo vírus linfotrópico de células humanas do tipo I [HTLV]); causas inflamatórias (ex.: sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites sistêmicas, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide); além disso, a neuropatia relacionada a síndromes paraneoplásicas e a neuropatia relacionada às doenças inflamatórias intestinais. (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam a neuropatia relacionada à DM ainda são pouco compreendidos. Diversas vias metabólicas atuam para causar disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático, dano de DNA, além do início de uma cascata inflamatória e do comprometimento microvascular, a longo prazo, secundário à hiperglicemia. Esses processos contribuem para a modificação da atividade neuronal com aumento da expressão de canais de sódio voltagem-dependentes (em especial, Nav1.3, Nav1.7 e Nav1.8) hiperexcitáveis, levando a descargas ectópicas neuronais com desenvolvimento de dor (AIYER et al, 2016; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023). Com isso, ocorre a lesão de neurônios, células gliais e do endotélio vascular e, assim, há a instalação da neuropatia periférica. Inicialmente, o dano encontra-se restrito às fibras sensitivas, contudo, em estágios mais tardios, é possível haver acometimento de fibras motoras. (KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

Contudo para que haja dor neuropática nesses indivíduos, é preciso que dois processos ocorram: a sensibilização periférica e a central. O primeiro se dá a partir da hiperexcitabilidade neuronal, com menor limiar de ativação, em decorrência da cascata de danos citada anteriormente e da presença de impulsos gerados em sítios ectópicos, ao longo do neurônio. Já a sensibilização central está relacionada com a neuroplasticidade do SNC, especificamente, no corno dorsal da medula, no tronco encefálico, no tálamo e no córtex cerebral. Com isso, pode haver a geração de estímulos dolorosos nesses sítios por despolarização dos neurônios sensitivos, além de ocorrer comprometimento do sistema descendente de modulação da dor. (AIYER et al, 2016; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

A neuropatia periférica por DM faz parte da entidade conhecida como pé diabético e sua clínica está intrinsecamente ligada à fisiopatologia da destruição de fibras finas. Pode ser dividida em sintomas positivos (i.e.: dor, alodinia, hiperalgesia, parestesia) e em sintomas negativos (i.e.: hipoestesia térmica e algica). Também existem sintomas relacionados ao comprometimento do sistema autonômico, representados por alterações da coloração da pele, alterações da sudorese local, rarefação de pelos, unhas quebradiças, entre outros. Devido à hipoestesia e ao comprometimento grave da vasculatura periférica, alguns pacientes podem sofrer lesões nos pés, que quando despercebidas, podem evoluir para infecções, úlceras extensas e, por vezes, necessidade de amputação de membro. (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

O principal padrão de acometimento é o de polineuropatia comprimento-dependente de modo distal e simétrico, responsável por 75% dos casos. Os sintomas costumam iniciar nos pés, com progressão insidiosa para as pernas e, posteriormente, aparecem nas mãos e punhos. Esse padrão de acometimento comprimento-dependente também é bastante conhecido como uma distribuição em “botas e luvas”, em alusão às áreas afetadas e à hipoestesia que os pacientes referem. A dor pode ser descrita como em queimação, choques, pontadas, ocorre de forma espontânea e com piora ao decúbito e durante a noite. A gravidade dos sintomas é variável, podendo ser moderada, grave ou até incapacitante. (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

3.2. CANNABIS E O SISTEMA ENDOCANABINOIDE:

A *Cannabis sativa* é a principal espécie responsável pela atual produção de cannabis, também conhecida como maconha ou marijuana. Apesar das muitas controvérsias em relação ao seu uso recreativo e plantio, no âmbito jurídico e social, é crescente a tendência da pesquisa

por seus usos medicinais. (ROMERO-SANDOVAL et al., 2015; SOLIMAN et al., 2019; FINN et al., 2021). A aplicação da cannabis medicinal (sob a forma natural de planta) e de MDC é baseada na interação entre os compostos fitocanabinoides (encontrados na planta) e os que compõem o sistema endocanabinoide.

Este sistema de receptores e ligantes pode ser encontrado tanto em humanos quanto em outras espécies animais e está relacionado, dentre outras funções, à modulação da aferência de estímulos dolorosos pelo sistema nervoso central (SNC). (WOODHAMS et al., 2015). A anandamida e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) são ácidos graxos endógenos, classificados como ligantes endocanabinoides e se ligam aos receptores canabinoides do tipo 1 e tipo 2 (CB1 e CB2, respectivamente). (WOODHAMS et al., 2015; SOLIMAN et al., 2019; FINN et al., 2021). Considera-se que o principal receptor de interesse na analgesia seja o CB1, por estar presente nos terminais pré-sinápticos de neurônios aferentes do sistema nervoso periférico e central, além dos circuitos fronto-límbicos no cérebro, relacionados ao componente emocional na percepção da dor em humanos. (WOODHAMS et al., 2015; FINN et al., 2021).

Das 107 substâncias conhecidas atualmente, os principais fitocanabinoides de interesse clínico são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). (ROMERO-SANDOVAL et al., 2015; SOLIMAN et al., 2019; FINN et al., 2021). O THC é o princípio ativo da cannabis com maior foco nos estudos, por ser o principal responsável pelos efeitos psicotrópicos em usuários recreativos e por seus potenciais medicinais e aditivos. Acredita-se que seu consumo crônico em doses elevadas esteja relacionado ao risco de abuso de substância e possíveis efeitos colaterais, como déficit cognitivo, alterações de memória, euforia, taquicardia, hipotensão ortostática, ansiedade, relaxamento, sonolência e sedação. (ROMERO-SANDOVAL et al., 2015).

A partir da extração de THC e CBD, foram desenvolvidos os MDC (SOLIMAN et al., 2019). Até o momento, existem alguns destes medicamentos regulamentados, como o Dronabinol (utilizado como antiemético e estimulador do apetite em pacientes em quimioterapia ou com síndrome da imunodeficiência adquirida - AIDS), a Nabilona (também útil contra náusea induzida por quimioterapia) e o Nabiximols (utilizado no tratamento da dor e espasticidade na esclerose múltipla). (ROMERO-SANDOVAL et al., 2015).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão de escopo, cuja elaboração do projeto e escrita foram realizadas de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews Checklist* (PAGE et al., 2021).

4.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os critérios de inclusão desta revisão foram: ensaios clínicos que evidenciaram o uso de MDC no tratamento da dor de indivíduos com PDPN, com o desfecho primário de melhora da dor, quantificada em escalas de dor validadas, e os desfechos secundários foram os fatores associados à resposta terapêutica e a frequência de eventos adversos (EA). Foram incluídos tanto os estudos que compararam a eficácia e segurança com grupo-controle, quanto estudos sem grupo-controle. A amostra desses estudos deveria ser composta por humanos com idade acima de 18 anos, independente do gênero e etnia. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação.

Os critérios de exclusão foram tempo de acompanhamento dos pacientes inferior a 4 semanas, uso da planta de cannabis como intervenção (e não de medicamentos canabinoides) e estudos cujos participantes não possuísem DM e/ou PDPN.

4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Por meio da estratégia PICO (*Patient, Intervention, Control e Outcome*), foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual o potencial terapêutico dos medicamentos derivados da cannabis no controle algico de pacientes com polineuropatia diabética dolorosa?”.

Foi realizada uma busca em 3 etapas em julho de 2023 para identificação de estudos candidatos. Inicialmente, foi feita uma busca preliminar na base de dados PubMed, para identificação das principais palavras-chave relacionadas ao tema. Em seguida, foi realizada uma busca nas bases PubMed, Embase, e Web of Science por quaisquer trabalhos sobre o tratamento da PDPN com MDC. Por fim, foi feita uma pesquisa manual por estudos adicionais nas referências dos artigos já identificados previamente. A estratégia completa de busca para cada base de dados está descrita na tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia de busca

Base de dados	Palavras-chave
PubMed	<i>(painful diabetic neuropathy[Title/Abstract]) AND (cannabinoid[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract] OR cannabis[Title/Abstract])</i>
Embase	<i>('diabetic neuropathy':ti,ab,kw AND cannabis:ti,ab,kw OR cannabinoid:ti,ab,kw) AND ('diabetes mellitus'/dm OR 'neuropathic pain'/dm) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND [humans]/lim</i>
Web of Science	<i>(((((ALL=(diabetic neuropathy))) OR ALL=(painful diabetic neuropathy)) AND ALL=(cannabinoid)) OR ALL=(thc)) OR ALL=(cannabidiol)) OR ALL=(cannabis) and Open Access and Clinical Neurology (Web of Science Categories) and 1.100.625 Cannabinoids or 1.43.135 Neuropathic Pain or 1.43.562 Pain Management (Citation Topics Micro)</i>

4.4. COLETA DE DADOS E ANÁLISE

Dois revisores independentes (C.D.S.C.L. & A.L.A.M.) extraíram os dados de interesse, pré-definidos antes da busca, e os registraram em uma planilha no Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Em caso de discordância, um terceiro revisor (J.D.S.L.) seria responsável pela checagem. Os dados de interesse foram agrupados em três categorias: Características sociodemográficas da amostra; análise de intervenção; efeitos adversos. Os dados coletados foram considerados estatisticamente relevantes se $p < 0,05$.

4.5. SÍNTESE DE DADOS

A análise dos estudos incluídos se deu por uma abordagem qualitativa, visando a identificação de tendências e padrões nos resultados. Foi optado por não realizar uma meta-análise devido à heterogeneidade dos estudos quanto aos medicamentos utilizados e à forma como os desfechos foram analisados e descritos. Estes dados foram compilados em um quadro com resumo das principais informações de cada estudo (Quadro 1).

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

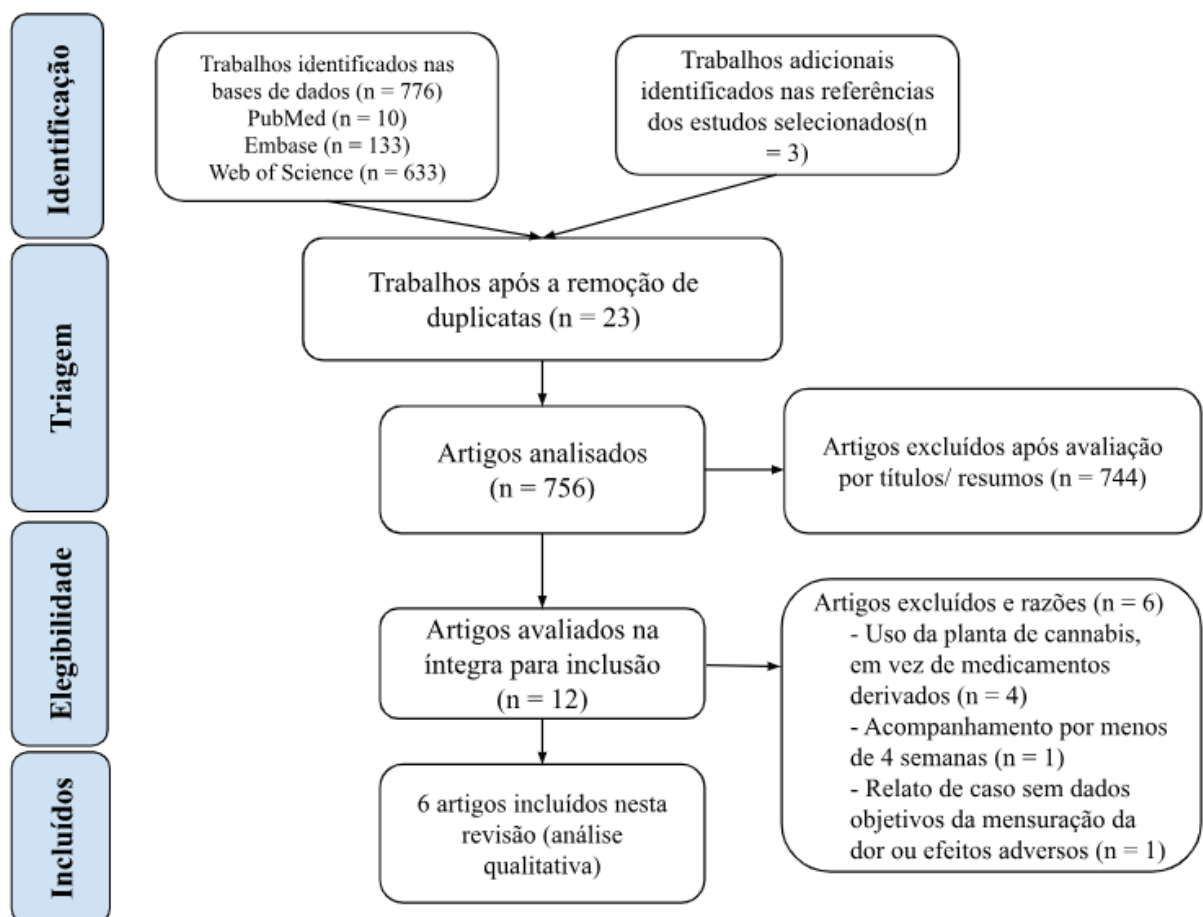
Em conformidade com a Resolução nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2016), não houve necessidade de submeter este projeto para aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS), por se tratar de uma revisão da literatura científica.

5. RESULTADOS:

Foram encontrados 779 artigos em potencial. Após a busca por duplicatas e exclusão destes, restaram 766 artigos, que foram analisados com base em seus títulos e resumos, de modo que restaram 12 artigos. Após uma busca por artigos em potencial nas referências dos estudos obtidos previamente, foram incluídos 3 novos estudos.

Por fim, 6 artigos foram selecionados, por se enquadrarem nos critérios de inclusão, com um total de 615 participantes (dados sociodemográficos descritos na tabela 2). Foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados duplo-cego (um destes não foi publicado, mas seus resultados foram registrados na central de registro de ensaios clínicos) e 2 estudos *open-label* prospectivos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA da revisão sistemática



Quadro 1 – Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos

Autor	Estudo	Amostra	Metodologia	Intervenção	Escala Utilizada	Resultados	Efeitos Adversos
SELVAJARA H. et al., 2010	<i>Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: Depression is a major confounding factor.</i>	29	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo.	Nabiximols (THC 27 mg/mL + CBD 25 mg/mL) ou placebo, uso tópico em mucosa oral, em doses até 4 vezes ao dia	NPS; VAS	Redução de > 30% do VAS basal em ambos os grupos intervenção e placebo (85% e 38%, respectivamente), mas sem significância estatística ($p = 0,55$; OR = 0,63, IC 95% 0,14 – 2,82). Não houve diferenças significativas nas medidas de resultados secundários. Pacientes com depressão apresentaram escores basais de dor significativamente maiores, que melhoraram independentemente da intervenção.	6 participantes se desligaram do estudo por EA, mas os autores não descreveram quais.
TOTH et al., 2012.	<i>An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain</i>	Fase único-cego: 37 Fase duplo-cego: 26	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, em único centro, dose-flexível, com desenho de <i>enriched enrollment randomized withdrawal</i> (EERW).	Nabilona 1 mg (1 a 4 mg por dia) ou placebo, via oral, de 12 em 12 horas.	NRS; NPS	Nabilona em dose flexível 1-4 mg/dia foi eficaz no alívio dos sintomas de PDPN, melhorando a qualidade de vida e o sono, e o desempenho geral do status do paciente. Houve melhora de > 50% da dor em 4 (31%) dos 13 participantes do grupo-intervenção na segunda fase do estudo ($p < 0,01$). A Nabilona foi bem tolerada e teve sucesso como adjuvante em pacientes com PDPN.	Fase único-cego: 13 participantes (35%). 2 deles apresentaram desorientação grave, com necessidade de descontinuação da nabilona. Fase duplo-cego: 7 de 13 participantes (54%) do grupo intervenção e em 6 de 13 participantes (46%) do grupo placebo.

Quadro 1 – Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Estudo	Amostra	Metodologia	Intervenção	Escala Utilizada	Resultados	Efeitos Adversos
NCT00710424, 2012	<i>A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex in the Treatment of Subjects With Pain Due to Diabetic Neuropathy</i>	297	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo (não publicado)	Nabiximols (THC 27 mg/mL + CBD 25 mg/mL) ou placebo, uso tópico em mucosa oral, em doses até 24 jatos ao dia (THC 65 mg/CBD 60 mg).	NPS	Houve mudança na pontuação do NPS em relação ao basal nos dois grupos, porém, sem significância estatística ($p = 0,865$; CI 95%: -3,87 — 4,61). Foram 135 participantes no grupo-intervenção e 140 no grupo-controle, com queda no NPS de -13,70 pontos ($\pm 19,91$) e -14,16 ($\pm 17,42$), respectivamente. Destes, 54 participantes do grupo-intervenção e 59 do grupo-placebo apresentaram melhora de mais de 50% da dor. No entanto, essa melhora também não apresentou significância estatística ($p = 0,521$; OR: 0,857).	No grupo-intervenção, 16 (10,73%) participantes apresentaram algum EA grave, enquanto 120 apresentaram outros EA não graves. Dentre os graves, incluíram-se queixas cardiovasculares, gastrointestinais, infecções do trato respiratório inferior, síncope, hipoglicemia, cetoacidose diabética. Em relação aos outros EA, os principais foram tontura (28,14%), náuseas (16,78%), vômitos (9,40%), xerostomia (8,05%), sonolência (7,38%), diarreia (6,71%) e fadiga (6,71%).
SCHIFFILLITI et al., 2014.	<i>Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients</i>	30	Estudo <i>open-label</i> , prospectivo	PEA-m 300 mg, via oral, 2 vezes ao dia	MNSI; TSS; NPSI	Houve redução estatisticamente significativa dos níveis de dor e sintomas associados ($P < 0,0001$), com queda de cerca de 20% da pontuação média após 60 dias, nas escalas utilizadas, comparado à pontuação basal.	Apenas 1 dos participantes apresentou EA significativo, e optou por retirar sua participação do estudo devido à sonolência excessiva. EA graves não foram relatados

Quadro 1 – Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Estudo	Amostra	Metodologia	Intervenção	Escala Utilizada	Resultados	Efeitos Adversos
HOGGAR T et al., 2015.	<i>A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain.</i>	204	Estudo <i>open-label</i> multicêntrico prospectivo estendido, que unificou dois ECR anteriores (um com população com PDPN e outro com um grupo com alodinia de etiologias não diabética).	Nabiximols (THC 27 mg/ mL + CBD 25 mg/ mL) ou placebo, uso tópico em mucosa oral, em uma média de 6 a 8 aplicações por dia.	NRS	Houve uma diminuição na pontuação de NRS ao longo do tempo nos pacientes, de uma média de 6,9 pontos (linha de base nos estudos originais) para uma média de 4,2 pontos (final do acompanhamento deste estudo estendido). Pelo menos metade de todos os pacientes relataram uma melhora de 30% em todos os momentos, além de tendência de aumento da proporção de participantes que referiram essa melhora.	78% dos participantes de ambos os braços reportaram pelo menos um EA, sendo 4 participantes com eventos neuropsíquicos graves.
XU et al., 2020.	<i>The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities</i>	18	ECR duplo-cego, controlado por placebo.	Óleo de canabidiol (CBD 250 mg/ 3 fl. oz.) ou placebo, via transdérmica, em doses até 4 vezes ao dia	NPS	Houve uma redução estatisticamente significativa na dor intensa ($p = 0,009$), dor aguda ($p < 0,001$), sensações de frio ($p = 0,04$) e coceira ($p = 0,001$) no grupo-intervenção, quando comparado ao grupo placebo. Foi percebida uma possível correlação inversa com significância estatística entre a neuropatia secundária ao DM2 e a pontuação do escore nos quesitos de dor intensa, dor profunda, sensação de calor, sensação de frio e sensação desagradável. A presença de pulsos palpáveis ao exame físico foi inversamente proporcional à pontuação dos quesitos, enquanto a lentificação do tempo de enchimento capilar foi diretamente proporcional.	Nenhum EA relatado.

CBD: Canabidiol; ECR: Ensaio clínico randomizado; fl.oz.: Onça fluida americana; IC: Intervalo de confiança; NPS: Neuropathic Pain Scale; NRS: Numerical Rating Scale MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; NPSI: Neuropathic Pain Symptoms Inventory; OR: Odds Ratio; THC: Tetrahydrocannabinol; TSS: Total Symptom Score; VAS: Visual Analogue Scale;

5.1. MEDICAMENTOS UTILIZADOS:

Foram avaliados quatro medicamentos diferentes, com duração variável dos estudos entre 4 e 38 semanas. Três avaliaram o nabiximols (THC 27 mg/ mL + CBD 25 mg/ mL); um utilizou óleo de extrato de canabidiol (CBD 250 mg/ 3 fl. oz.); um utilizou a nabilona 1 mg; um utilizou a palmitoiletanolamida micronizada (PEA-m) 300 mg. A administração por via oral foi utilizada para a nabilona e a PEA-m, enquanto o nabiximols foi administrado na mucosa oral (com ação sistêmica). Por fim, o óleo de CBD foi aplicado por via tópica.

Tabela 2 – Dados Sociodemográficos

Autor/Ano	Nº de Participantes	Tempo de acompanhamento (semanas)	Grupo Intervenção	Idade Média (anos)	Sexo (feminino)	Tipo de Diabetes Mellitus (DM2)	HbA1C média (%)
Selvajarah et al (2010)	29	12	15	58,2 ($\pm$ 8,8) vs 54,4 ($\pm$ 11,6)	11	24	8,64 ($\pm$ 1,7) vs 8,39 ($\pm$ 1,6)
Toth et al (2012)	Fase único-cego: 37 Fase duplo-cego: 26	4	Fase único-cego: 37 Fase duplo-cego: 13	62,2 ($\pm$ 9,3)	12	23	7,7 ($\pm$ 1,7)
NCT00710424 (2012)	297	13	148	60,8 ($\pm$ 10,38)	114	-	< 11,0
Schifilliti et al (2014)	30	12	30	68,3 ($\pm$ 9,4)	15	30	-
Hoggart et al (2015)	204	38	88	59,1 ($\pm$ 10,04)	37	37	-
Xu et al (2019)	18	8	9	68,1 ($\pm$ 8,9)	11	18	-

Idade e valores de HbA1C descritos como média ($\pm$ desvio-padrão).

5.2. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE DOR NEUROPÁTICA:

Quatro estudos utilizaram o escore total da *Neuropathic Pain Scale* (NPS) para quantificação da dor neuropática em seu padrão basal e durante o acompanhamento dos participantes, ao longo do estudo. Dois estudos se valeram da escala numérica de dor (NRS - *Numerical Rating Scale*). Um estudo utilizou a escala visual analógica (VAS – *Visual Analogue Scale*). Por fim, apenas um dos estudos fez uso de outras ferramentas de avaliação da dor, sendo: *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI); *Total Symptom Score* (TSS); e *Neuropathic Pain Symptoms Inventory* (NPSI).

5.3. EFICÁCIA TERAPÊUTICA:

A eficácia da intervenção com MDC reduziu os níveis de dor nos 6 estudos, com redução média em torno de -1,5 a -2,0 pontos em números absolutos, porém houve significância estatística em apenas 3 deles (TOTH et al, 2012; SCHIFILLITI et al, 2014; XU et al, 2020). Ainda, dois trabalhos (TOTH et al., 2012; HOGGART et al., 2015) apresentaram melhora de pelo menos 30% da dor em mais da metade dos participantes. Esses resultados de eficácia terapêutica estão descritos na tabela 3.

Em relação aos fenótipos clínicos de dor neuropática formulados por Bouhassira et al (2021) (22), apenas dois estudos descreveram alterações pós-intervenção utilizando os itens do NPSI (TOTH et al., 2012; XU et al., 2020). Nestes dois estudos, houve melhores resultados, com significância estatística, nos seguintes itens do NPSI: Dor em choque, dor aguda, dor intensa, sensação desagradável de frio e sensação de prurido. Portanto, a prescrição desses medicamentos parece ser mais indicada para aqueles pacientes em que predominam os fenótipos clínicos de dor espontânea superficial e dor provocada/alodinia, em comparação com aqueles com fenótipos de dor espontânea profunda e parestesia.

Tabela 3 – Eficácia terapêutica

Medicamento	Autor	Participantes com redução > 30% da dor	Significância estatística*	Nível basal da dor (MDC)	Nível basal da dor (placebo)	Nível da dor ao final do estudo (MDC)	Nível da dor ao final do estudo (placebo)
<i>Nabiximols</i>	Selvajarah et al (2010)	Intervenção: 8 (53%) Placebo: 9 (64%)	p = 0,55 OR = 0,63 IC 95% 0,14 – 2,82	NRS: 7,6 (± 1,8) NPS: 67,1 (±19,4)	NRS: 6,9 (± 1,7) NPS: 63,6 (±14,0)	NRS: 5,1 (±2,2) NPS: 51,6 (±21,9)	NRS: 3,8 (±2,6) NPS: 51,9 (±24,1)
	NCT00710424 (2012)	Intervenção: 54 (36,24%) Placebo: 59 (39,86%)	p = 0,521 OR 0,857 CI 95% 0,537 – 1,370	NR	NR	NRS: Redução de -1,67 (± 2,13) NPS: Redução de -13,70 (±19,91)	Redução de NRS: -1,55 (± 2,09) Redução de NPS: -14,16 (±17,42)
	Hoggart et al (2015)	Intervenção: 24 (12%) Placebo: 37 (18%)	NR	NRS: 6,66 (±1,69)	NRS: 6,68 (± 1,57)	NRS: 3,33 (±2,05)	NRS: 3,45 (±2,15)
<i>Nabilona</i>	Toth et al (2012)	Fase único-cego: 26 (70,27%) Fase duplo-cego: 11 (85%) vs 5 (38%)	P < 0.05, ANCOVA, F = 2.67	VAS: 65.4 ± 19.1	VAS: 65.9 ± 20.3	VAS: 35.4 ± 4.0	VAS: 54.3 ± 4.5

PEA-m	Schifilliti (2014)	0	(p < 0,001)	NR	-	Queda de cerca de 10-15% em relação ao basal	-
Extrato de CBD	Xu et al (2020)	NR	p < 0,05	† NPS: 43,73	† NPS: 56,58	† NPS: 28,58	† NPS: 45,37

Pontuações das escalas de dor descritas como média (desvio-padrão).

*Foi considerado como significância estatística p < 0,05.

† Valores obtidos após cálculo manual pelos autores, a partir da soma dos valores dados pelo estudo em tabela com os componentes individuais da escala NPS, sem a pontuação total.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; F: Variação entre as médias amostrais; MDC: Medicamentos derivados da cannabis; NPS: *Neuropathic Pain Scale*; NRS: *Numerical Rating Scale*; NR: Não Relatado; OR: *Odds Ratio*; PEA-m: Palmitoiletanolamida micronizada; VAS: *Visual Analogic Scale*.

5.4. EFEITOS ADVERSOS:

EA graves associados ao uso de MDC foram raros, reportados apenas por 3 estudos, totalizando 22 pacientes (3,57%). (TOTH et al, 2012; NCT00710424, 2012; HOGGART et al, 2015). Os EA com maior ocorrência foram desorientação grave e alterações da memória (ambos EA relatados em 2 participantes cada). A frequência destes EA está descrita na tabela 3.

No trabalho de Toth et al. (2012), 2 participantes (6,25%) apresentaram desorientação grave na primeira fase do estudo, com doses diárias de 2 mg e 4 mg da Nabilona. Um deles, necessitou de atendimento em serviço de emergência, com resolução do quadro após a descontinuação do medicamento. Hoggart et al (2015) relataram que houve 4 eventos graves, de ordem neuropsiquiátrica. Já nos resultados descritos no protocolo do ensaio clínico NCT00710424 (2012), 33 participantes apresentaram algum evento grave, dos quais 16 estavam no grupo intervenção, sendo que todos os EA descritos foram diferentes entre esses 33 participantes. Dentre estes, houve relato de efeitos cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos, metabólicos, gastrointestinais, infecciosos e musculoesqueléticos.

Quanto aos EA não graves, 371 participantes (60,32%) relataram algum evento. O EA mais comum foi tontura, seguido por náuseas, vômitos, sedação, xerostomia, desorientação e disgeusia. Os EA não graves foram detalhados na tabela 4.

Não foi possível calcular a frequência relativa de cada um destes eventos, visto que um estudo (TOTH et al, 2012) apenas reportou a sua ocorrência e a frequência absoluta do total de EA, mas não a frequência relativa de cada um deles, distribuídos entre a amostra. Enquanto isso, o estudo de Hoggart et al (2015) apresentou a frequência de EA ocorridos em todos os participantes do estudo, sem discriminar a sua ocorrência entre o braço do estudo relativo à

PDPN e o braço relativo à alodinia de etiologia não-diabética. Além disso, parte da descrição foi feita com base no sistema orgânico acometido, porém, sem detalhar qual o EA ocorrido. Dois estudos não relataram a presença de quaisquer EA.

Tabela 4 – Efeitos adversos graves

EA relatado	Toth et al (2012)	NCT00710424 (2012)	Hoggart et al (2015)
Cardiovasculares			
<i>Síndrome coronariana aguda</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Infarto agudo do miocárdio</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Bradicardia</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Síncope</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Doença arterial obstrutiva periférica</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
Neurológicos			
<i>Acidente vascular cerebral</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Desorientação grave</i>	2 (5,40%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Amnésia/ alterações da memória</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Psiquiátricos			
<i>Pensamentos paranoides</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)
<i>Tentativa de suicídio</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Metabólicos			
<i>Cetoacidose diabética</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Cetoacidose</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Hiperglicemia</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
Infecciosos			
<i>Infecções do trato respiratório inferior</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Celulite</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
Gastrintestinais			
<i>Inflamação gastrointestinal</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Periodontite</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
Musculoesqueléticos			
<i>Lombalgia</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
<i>Exostose</i>	0 (0%)	1 (0,67%)	0 (0%)
TOTAL	2 (5,40%)	16 (10,73%)	4 (1%)

Valores descritos como número de participantes (%).

Tabela 5 – Efeitos adversos não graves

EA relatado	Toth et al (2012)	NCT0071042 4 (2012)	Schifilliti et al (2014)	Hoggart et al* (2015)
Cardiovasculares				
<i>Palpitações</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	-
<i>Edema periférico</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	-
Neurológicos				
<i>Sonolência</i>	Presente	11 (7,38%)	1 (3,33%)	27 (7%)
<i>Letargia</i>	Presente	5 (3,36%)	0 (0%)	-
<i>Amnésia/ alterações da memória</i>	Presente	8 (5,36%)	0 (0%)	-
<i>Cefaleia</i>	Presente	9 (6,04%)	0 (0%)	11 (3%)
<i>Desorientação</i>	Presente	8 (5,36%)	0 (0%)	18 (5%)
<i>Tontura</i>	Presente	42 (28,19%)	0 (0%)	74 (19%)
<i>Vertigem</i>	-	6 (4,03%)	0 (0%)	-
<i>Disgeusia</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	28 (7%)
Psiquiátricos				† 55 (14%)
<i>Euforia</i>	-	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Depressão</i>	-	5 (3,36%)	0 (0%)	-

Metabólicos				† 15 (4%)
<i>Hipoglicemia</i>	-	9 (6,04%)	0 (0%)	-
Infecciosos				† 9 (2%)
<i>Infecções do trato respiratório inferior</i>	-	6 (4,03%)	0 (0%)	-
<i>Infecção de trato urinário</i>	-	2 (1,34%)	0 (0%)	-
Respiratórios				† 16 (4%)
<i>Tosse</i>	-	2 (1,34%)	0 (0%)	-
<i>Rinofaringite</i>		8 (5,37%)	0 (0%)	-
<i>Odinofagia</i>		6 (4,03%)	0 (0%)	-
Gastrintestinais				
<i>Hiperorexia</i>	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Náuseas</i>	-	25 (16,78%)	0 (0%)	35 (9%)
<i>Vômitos</i>	-	14 (9,40%)	0 (0%)	11 (7%)
<i>Dor abdominal</i>	-	5 (3,36%)	0 (0%)	-
<i>Xerostomia</i>	Presente	12 (8,05%)	0 (0%)	29 (8%)
<i>Úlcera oral</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	-
<i>Dor oral</i>	-	7 (4,70%)	0 (0%)	-
<i>Desconforto oral</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	-
Musculoesqueléticos				† 4 (1%)
<i>Dor em extremidades</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	-
<i>Lombalgia</i>	-	3 (2,01%)	0 (0%)	-
<i>Artralgia</i>	-	2 (1,34%)	0 (0%)	-
<i>Mioespasmos</i>	-	2 (1,34%)	0 (0%)	-
Sistêmicos				
<i>Fadiga</i>	-	10 (6,71%)	0 (0%)	27 (7%)
<i>Prurido</i>	-	1 (0,67%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Sensação anormal inespecífica</i>	-	4 (2,68%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Sensação de embriaguez</i>	-	0 (0%)	0 (0%)	21 (6%)
TOTAL				
		Fase único- cego: 13 (35%)	120 (80,54%)	1 (3,33%)
		Fase duplo- cego: 7 (54%)		224 (59%)

Valores descritos como número de participantes (%).

* Não houve divisão entre o número de EA por participantes do grupo PDPN e do grupo alodinia de etiologia não-diabética. O número e seu percentual são referentes ao total de participantes do estudo que apresentaram algum EA relacionados à intervenção.

† Não houve discriminação dos EA, apenas a quantidade acumulada por sistemas orgânicos.

6. DISCUSSÃO:

Apesar de haver plausibilidade farmacológica, os resultados descritos nessa revisão foram conflitantes, com benefício no máximo modesto encontrado nos estudos. No entanto, estes trabalhos servem como guia inicial na busca pelo entendimento do potencial clínico dos MDC em determinados fenótipos de dor neuropática e em populações específicas.

A PDPN é uma complicação comum da DM, que pode surgir tanto precocemente, acometendo inicialmente ou predominantemente as fibras finas, como tardiamente, devido à progressão da doença sem o adequado controle clínico. É uma doença caracterizada por alterações sensitivas e que pode evoluir para dor neuropática de intensidade variável em 25-50% dos pacientes, o que pode ser incapacitante e causar prejuízo importante à qualidade de vida. A dor neuropática secundária à PDPN apresenta fisiopatologia complexa, envolvendo mecanismos de sensibilização central e periférica por ativação e neuroplasticidade anômalas das vias nociceptivas (AIYER et al, 2016; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

Diversas vias metabólicas atuam para causar disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático, dano de DNA, além do desenvolvimento de uma cascata inflamatória e do comprometimento microvascular, a longo prazo, secundário à hiperglicemia. Esses processos contribuem para a modificação da atividade neuronal com aumento da expressão de canais de sódio voltagem-dependentes (em especial, Nav1.3, Nav1.7 e Nav1.8) hiperexcitáveis, levando a descargas ectópicas neuronais com desenvolvimento de dor. Nav1.8 é um canal de particular interesse na dor neuropática, visto que possui a propriedade eletrofisiológica de manter um estado contínuo de despolarização e contribui para a ativação neuronal anômala, devido ao influxo sustentado de sódio. Nav1.3 possui um papel controverso, mas aparenta contribuir para excitabilidade neuronal nos gânglios da raiz dorsal (AIYER et al, 2016; KAUR et al., 2023; ZANG et al., 2023).

Nos últimos 20 anos, surgiu uma tendência para classificar a dor neuropática em fenótipos clínicos, com base nos seus mecanismos fisiopatológicos. Estes podem ser divididos em três padrões: hiperalgesia mecânica, hiperalgesia térmica e perda sensitiva. Porém, um mesmo paciente pode apresentar mais de um fenótipo simultaneamente (MARCHEVSKY et al., 2021). O *Neuropathic Pain Symptoms Inventory* (NPSI) é uma ferramenta que visa estratificar os sintomas da dor neuropática, que engloba dor em queimação, dor profunda, dor paroxística, dor provocada e disestesia/parestesia. Isso leva à possibilidade de outra divisão fenotípica, proposta por Bouhassira et al (2021), que divide esses sintomas em três grupos: dor espontânea superficial, dor espontânea profunda e dor provocada. (BOUHASSIRA et al., 2021).

Em relação à PDPN, há predomínio do padrão de perda sensitiva (83%), seguido do padrão de hiperalgesia mecânica (75%) e, por fim, da hiperalgesia térmica (34%). (MARCHEVSKY et al., 2021). Quanto ao perfil de dor, há predomínio da dor espontânea profunda, seguida da dor espontânea superficial e, por último, da dor provocada (BOUHASSIRA et al., 2021). Esta tendência vem contrapor-se ao paradigma de classificação da dor neuropática com base na etiologia, partindo da ideia de que o tratamento da dor neuropática produz melhores resultados clínicos ao adaptar o medicamento ao mecanismo fisiopatológico associado à apresentação clínica. Neste sentido, dois estudos aqui incluídos (TOTH et al, 2012; XU et al., 2020) demonstraram resultados melhores com MDC no tratamento dos fenótipos de dor espontânea superficial e de dor provocada/ alodinia.

O tratamento padrão de dor neuropática, além do controle glicêmico nos casos de PDPN, consiste no controle sintomático com medicamentos como os antidepressivos tricíclicos (ex: amitriptilina), IRSN (ex: duloxetina; venlafaxina), gabapentinoides (ex: pregabalina; gabapentina), opioides (ex: tramadol; tapentadol; metadona) e agentes de uso tópico (ex: adesivos de lidocaína; capsaicina), ainda sem uma base clara em fenótipos clínicos. Dentre as opções previamente citadas, os antidepressivos tricíclicos, os IRSN e a Gabapentina possuem a melhor evidência científica e, portanto, são as medicações recomendadas como tratamento de 1ª linha da dor neuropática. (MOISSET et al, 2020; RASTOGI & JUDE, 2021).

Estes fármacos agem em pontos específicos da fisiopatologia, na modulação da via descendente da dor. No entanto, eles não modificam a progressão da doença, o que resulta em resultados modestos, se comparado a placebo, e manutenção do controle inadequado da dor em muitos pacientes. Esses resultados são ainda piores quando se leva em consideração apenas a etiologia da dor neuropática na escolha do tratamento, em vez da seleção baseada no fenótipo da neuropatia (FINNERUP et al., 2015). Ainda, há uma limitação para muitos destes medicamentos, devido ao desenvolvimento de tolerância, com necessidade de aumento da dose diária e, conseqüentemente, maior exposição a EA (RASTOGI & JUDE, 2021).

Outra revisão sistemática (SNEDECOR et al., 2013) avaliou diversos fármacos utilizados (inclusive nabiximols) para o tratamento da dor em participantes com PDPN. Apesar de haver diferenças numéricas absolutas na redução de pontos nas escalas NRS e VAS, bem como no risco relativo (RR) de redução de 30% da dor, não houve significância estatística. Esse estudo concluiu que o fármaco com melhor RR foi o adesivo de lidocaína 5% e ele representava um benefício apenas modesto, comparado ao fármaco com pior RR (i.e., nabiximols).

Em outra meta-análise (FINNERUP et al., 2018), evidenciou-se essa eficácia limitada para os medicamentos de 1ª linha, com uma tendência temporal de redução do tamanho do efeito e de aumento do número necessário para tratar (NNT) nos ensaios clínicos sobre dor neuropática, entre 1982 e 2017. O estudo pontuou a possibilidade de que houvesse subestimação do NNT e superestimação do tamanho do efeito, minimizados ao longo do tempo com o melhor reconhecimento de vieses e maior rigidez na padronização dos ensaios clínicos.

A aplicação da cannabis medicinal (sob a forma natural de planta) e de MDC é baseada na interação entre os compostos encontrados na planta e os que compõem o sistema endocanabinoide. Este sistema de receptores e ligantes pode ser encontrado tanto em humanos quanto em outras espécies animais e está relacionado, dentre outras funções, à modulação da aferência de estímulos dolorosos pelo sistema nervoso central (SNC). (WOODHAMS et al., 2015). A anandamida e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) são ácidos graxos endógenos, classificados como ligantes endocanabinoides e se ligam aos receptores canabinoides do tipo 1 e tipo 2 (CB1 e CB2, respectivamente). (WOODHAMS et al., 2015; SOLIMAN et al., 2019; FINN et al., 2021). Considera-se que o principal receptor de interesse na analgesia seja o CB1, por estar presente nos terminais pré-sinápticos de neurônios aferentes do SNP e do SNC, além dos circuitos fronto-límbicos no cérebro, relacionados ao componente emocional na percepção da dor em humanos. (WOODHAMS et al., 2015; FINN et al., 2021).

Selvajarah et al (2010) relataram não haver significância estatística da intervenção com o Nabiximols, comparado ao grupo placebo; no entanto, o estudo também relatou o transtorno depressivo como um importante fator de confusão na interpretação do desfecho de controle da dor. Em uma análise *post-hoc*, os participantes com pontuação sugestiva de depressão na *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D) apresentavam níveis basais de dor mais altos e maior controle algico nas escalas de dor após quaisquer das intervenções. Isso poderia indicar um componente afetivo e cognitivo importante na percepção da dor neuropática, ou até mesmo que a dor crônica seja um fator associado ao desenvolvimento da depressão e ansiedade, corroborando com a hipótese da neuroplasticidade do componente cortical da matriz da dor, em especial, no córtex pré-frontal medial e no córtex somatossensorial (KUMMER et al., 2020; MECCA et al., 2021).

Um fator que pode estar relacionado à discrepância entre os resultados clínicos é a avaliação de medicamentos com composição diferente entre si, seja no princípio ativo, seja na concentração, ou até mesmo na posologia descrita pela metodologia dos estudos. Além disso, o desfecho de redução da dor, por vezes, é avaliado com base em escalas de dor diferentes.

Ainda, uma dificuldade na condução desses estudos se dá pela limitação na produção e obtenção dos MDC, devido a barreiras ético-legais ainda existentes em diversos países. (DE SOUZA et al., 2022). Dos 193 países reconhecidos hoje, o uso médico da cannabis é ilegal em 137 deles (71%). Dentre os outros, 36 (19%) apresentam status legal, 4 (2%) apenas em situação de exceção judicial e 16 (8%) estão em processo de aprovação de um novo modelo legal. Além disso, estes países com alguma forma de liberação estão concentrados nas Américas e na Europa. (DE SOUZA et al., 2022). Isso, em conjunto com a escassez de ECRs de boa metodologia e o fato de ser uma terapia relativamente nova, poderia explicar a amostra reduzida de participantes na maioria dos estudos e o curto período de acompanhamento clínico.

Nesta revisão, a análise da eficácia analgésica dos MDC sofreu um possível viés de co-intervenção. Apenas 3 estudos (SELVAJARAH et al., 2010; TOTH et al., 2012; HOGGART et al., 2015) relataram a manutenção de outras terapias farmacológicas convencionais e apenas um (HOGGART et al., 2015) descreveu o uso concomitante de outras medicações analgésicas de resgate (i.e.: opioides, anti-inflamatórios não esteroidais) durante o período do estudo. Apesar de descreverem estabilidade nas doses do esquema terapêutico padrão anterior ao início do estudo, a ausência de relato sobre o uso de medicamentos de resgate para o controle da dor pode gerar confusão na interpretação dos resultados. Não é possível afastar a correlação do uso destes medicamentos com a redução nas pontuações das escalas de dor ao final dos estudos. Também não foi possível avaliar se houve redução na quantidade de vezes em que os medicamentos de resgate foram utilizados, durante o período de uso dos MDC.

Ainda, é possível que haja algum grau de interferência na eficácia terapêutica com a exposição prévia a canabinoides ou uso concomitante, durante o estudo. Apenas 3 estudos reportaram o uso prévio (TOTH et al., 2012; HOGGART et al., 2015; XU et al., 2020) e somente 2 (TOTH et al., 2012; HOGGART et al., 2015) explicitaram nos critérios de exclusão a proibição do uso de outros produtos canabinoides durante a realização do estudo. Assim, não seria possível distinguir se o uso concomitante de derivados canabinoides poderia superestimar a resposta terapêutica do grupo que utilizou os MDC. O uso concomitante também poderia levar à intoxicação por canabinoides, resultando em respostas terapêuticas diferentes aos MDC e aumento do risco de EA, baseado no comportamento dose-dependente observado no estudo de Toth et al (2012).

Dentre os fármacos, a nabilona apresentou bons resultados na redução da dor, quando comparado ao placebo, e com significância estatística, especialmente nas doses entre 2 e 4 mg por dia. Em relação à via de administração, a via oral não demonstrou superioridade na redução

da dor, se comparada ao uso tópico ou aplicações na mucosa oral, atingindo um padrão semelhante de redução da dor. Contudo, devido ao baixo número de estudos, não é possível verificar se há relevância clínica na escolha de uma via ou outra.

Quanto ao perfil de segurança do uso dos MDC, 5 artigos reportaram EA e destes, 1 não descreveu quais eventos ocorreram (SELVAJARA et al., 2010), enquanto 1 não apresentou eventos graves (SCHIFILLITI et al., 2014). Contudo, o tempo de acompanhamento clínico da maioria dos estudos inclusos foi curto, a exceção de um ensaio clínico, com duração de 38 semanas (HOGGART et al., 2015). É possível que a ausência de EA nos outros ensaios, de duração entre 4 e 12 semanas, (SCHIFILLITI et al., 2015; XU et al., 2020) seja justificada pela avaliação de segurança apenas a curto prazo. Assim, não há respostas sobre o benefício clínico e a segurança do uso desses medicamentos a longo prazo. Ainda, é importante atentar-se aos EA mais comuns, tais quais náuseas, vômitos, tontura, desorientação e eventos cardiovasculares, de modo que o risco desses eventos seja aceitável no paciente, considerando que é uma população com risco cardiovascular importante, além do risco de comprometimento cognitivo e risco de quedas (CALLAGHAN et al., 2012).

Em comparação com as drogas da primeira linha de tratamento, o perfil de EA graves dos MDC foi menor que os da venlafaxina e os da amitriptilina, de 4 -10% e 6,6% respectivamente (ROWBOTHAM et al., 2004; JIA et al., 2006; MOORE et al., 2015). Além disso, foi semelhante aos da gabapentina, com 3,2% (WIFFEN et al., 2022). Os outros EA não graves associados à venlafaxina também ocorreram em frequência entre 43,9% (JIA et al., 2006) a 89% (ROWBOTHAM et al., 2004), enquanto a gabapentina apresentou ao menos um EA não grave em 63% (WIFFEN et al., 2022) e a amitriptilina apresentou 53% (MOORE et al., 2015), valores que englobam os resultados encontrados nessa revisão. As principais queixas também foram semelhantes, tais quais sonolência, náuseas, tontura e desconforto gastrointestinal. (ROWBOTHAM et al., 2004; JIA et al., 2006; MOORE et al., 2015; WIFFEN et al., 2022).

Esta revisão apresenta diversas limitações, dentre elas, a escassez de trabalhos voltados especificamente para o tratamento da PDPN por meio de MDC. Nos poucos ensaios clínicos encontrados, o tempo de duração do estudo foi predominantemente curto e com a amostra de participantes pequena, devido à PDPN ser uma condição subdiagnosticada ou, por vezes, erroneamente diagnosticada na população em geral (CALLAGHAN et al., 2012; ABBOTT et al., 2020). Dois estudos compararam as variações nos itens do NPS após o fim do estudo, em relação à pontuação inicial. No entanto, nenhum dos 6 estudos estratificou a amostra conforme o fenótipo clínico de dor, sendo feita apenas a seleção de participantes com base na etiologia

diabética. Assim, não foi possível concluir se há algum perfil que seja melhor ou pior respondedor aos MDC, podendo gerar subestimativa da sua eficácia real.

Também, o risco de viés na interpretação dos resultados se torna um problema, em especial, vieses de informação. Por se tratar de uma queixa bastante subjetiva e multifatorial, a avaliação da dor está sujeita à resposta do participante, tanto para a mensuração do nível basal de dor, quanto após a exposição à intervenção proposta. A partir disso, a resposta do participante pode não representar o real efeito daquela intervenção, além de estar condicionado a diversos fatores, tais quais o viés do entrevistador, além das condições sociais e escolaridade dos participantes.

Outro fator limitante foi o uso de medicamentos diferentes entre si. Para além das diferenças na composição, houve dificuldade na análise dos estudos devido à inconsistência nas doses, intervalos e período de acompanhamento dos pacientes. Também é necessário destacar a heterogeneidade metodológica na avaliação da dor, com a utilização de escalas diferentes de mensuração, o que torna difícil a comparação adequada entre a eficácia destes medicamentos.

7. CONCLUSÃO:

Para os pacientes com PDPN, a proposta do uso de MDC parece uma alternativa promissora no controle da dor, por haver plausibilidade farmacológica que justifique sua utilização. No entanto, os resultados obtidos pelos estudos incluídos nesta revisão foram inconclusivos sobre o benefício destes medicamentos. Assim, sua aplicação na prática clínica não pode ser recomendada como terapia inicial, pois as evidências são limitadas para corroborar com sua prescrição. Seu uso poderia ser indicado apenas nos casos de refratariedade, após decisão compartilhada com o paciente e os devidos esclarecimentos acerca dos riscos e benefícios. A prescrição desses medicamentos parece estar mais bem indicada aos pacientes que apresentam predomínio dos fenótipos de dor espontânea superficial e dor provocada/alodinia, em comparação ao fenótipo de dor espontânea profunda e naqueles em que predominam as parestesias. A escassez de ensaios clínicos com boa qualidade metodológica é um fator limitante para a obtenção de respostas definitivas quanto à eficácia e segurança dos MDC nesta população, e na produção de uma análise comparativa entre estes medicamentos, devido ao alto risco de viés. Por fim, são necessários estudos especificamente desenhados para a finalidade de analisar a resposta de cada fenótipo clínico de dor neuropática aos MDC, com estratificação adequada dos participantes.

8. REFERÊNCIAS

1. ABBOTT C.A., et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. v. 34; p. 2220–2224, 2011.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos. Portaria nº 54, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 nov. 2020. p. 117.
3. SELVARAJAH, D. et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. v. 7; n. 12; p. 938-948, 2019.
4. TREEDE R-D., et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. v. 70; p. 1630–1635, 2008.
5. BAKKER K., et al., International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence based global consensus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. v. 32; p. 2-6, 2016.
6. CALLAGHAN B.C., et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. v. 11; n. 6; p. 521–534, 2012.
7. GIBBONS C.H., et al. The evolving natural history of neurophysiologic function in patients with well controlled diabetes. *J Peripher Nerv Syst*. v. 18; n. 2; p. 153–161, 2013.
8. RAGHU, A.L.B., et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. v. 24; n. 1; p. 13-21, 2021.
9. YEUNG A.M., et al. Spinal Cord Stimulation for Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. v. 18; n. 1; p. 168-192, 2024.
10. KOETSIER E., et al. Dorsal Root Ganglion Stimulation in Chronic Painful Polyneuropathy: A Potential Modulator for Small Nerve Fiber Regeneration. *Neuromodulation*. v. 26; n. 8; p. 1772-1780, 2023.
11. GLOSS D., VICKREY, B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 3, n. CD009270, 2014.
12. BOSNJAK KUHARIC, D., et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 9, n. CD012820, 2021.

13. MCLOUGHLIN B.C., et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 10, n. CD004837, 2014.
14. WALITT, B., et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 7. n. CD011694, 2016.
15. MÜCKE M, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 3, n. CD012182, 2018.
16. AIYER R., et al. Treatment of neuropathic pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Medicine*. v. 00; p. 1-14, 2016.
17. KAUR M., et al. Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies. *Biochemical Pharmacology*. v. 215; n. 115723, 2023.
18. GAGLIARDI R, TAKAYANAGUI, O.M. *Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia*. 2. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2019. 1184 p.
19. ZANG Y, et al. Changes in the central nervous system in diabetic neuropathy. *Heliyon*. v. 9; n. 8; e18368, 2023.
20. ROMERO-SANDOVAL, E.A. et al. Peripherally Restricted Cannabinoids for the Treatment of Pain. *Pharmacotherapy*. v. 35; n. 10; p. 917-925, 2015.
21. SOLIMAN, N. et al. A protocol for the systematic review and meta-Analysis of studies in which cannabinoids were tested for antinociceptive effects in animal models of pathological or injury-related persistent pain. *Pain Reports*. v. 4; n. 4, 2019.
22. FINN, D.P. et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. n. 162; p. 5-25, 2021.
23. WOODHAMS, S.G., et al. The Role of the Endocannabinoid System in Pain. *Pain Control*. 1ª Ed, p.119–143, 2015.
24. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. v. 372; n71, 2021.
25. SELVARAJAH, D., et al. Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. v. 33; n. 1; p. 128–130, 2010.
26. TOTH, C., et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. 2012.

27. NCT 00710424. A study of Sativex® for pain relief due to diabetic neuropathy. Julho 2012. Disponível em: clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00710424+&Search=Search.
28. HOGGART, B., et al. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *J Neurol.* v. 262; n. 1; p. 27–40, 2014.
29. SCHIFILLITI C., et al. Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients. 2014.
30. XU, D. H., et al. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol.* v.21; n. 5; p. 390-402, 2020.
31. BOUHASSIRA D., et al. Stratification of patients based on the neuropathic pain symptoms inventory: development and validation of a new algorithm. *Pain.* v. 162; n. 4; p. 1038-1046, 2021.
32. MARCHEVSKY E., et al. Phenotypes and diagnosis in neuropathic pain. *Multidisciplinary Pain Journal.* n. 1; p. 82-90, 2021.
33. MOISSET X., et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* v. 176, p. 325-352, 2020.
34. RASTOGI A., JUDE E.B. Novel treatment modalities for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr.* v. 15; n. 1; p. 287-293, 2021.
35. FINNERUP, N.B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* v. 14; n. 2; p. 162–173, 2015.
36. SNEDECOR, S.J., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Practice.* n. 14; 2; p. 167–184, 2013.
37. FINNERUP, N.B., et al. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain.* v. 159; n. 1; p. 2339-2346, 2018.
38. KUMMER K.K., et al. The Medial Prefrontal Cortex as a Central Hub for Mental Comorbidities Associated with Chronic Pain. *Int J Mol Sci.* v. 21; n. 10; p. 34-40, 2020.
39. MECCA C.M., et al. Dynamic Change of Endocannabinoid Signaling in the Medial Prefrontal Cortex Controls the Development of Depression After Neuropathic Pain. *J Neurosci.* v. 41; n. 35; p. 7492-7508, 2021.

40. DE SOUZA, M.R., HENRIQUES, A.T., LIMBERGER, R.P. Medical cannabis regulation: an overview of models around the world with emphasis on the Brazilian scenario. *Journal of Cannabis Research*. v. 4; n. 33, 2022.
41. ROWBOTHAM M.C., et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double blind, placebo-controlled study. *Pain*. v. 110; n. 3; p. 697–706, 2004.
42. HAI-YAN, J. et al. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: A randomized, double-blind and double-dummy, controlled multi-center trial. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. v. 6 n. 5; p. 321–327, 2006.
43. MOORE R.A., et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. v. 7, n. CD008242, 2015.
44. WIFFEN P.J., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. v. 9; n. 6; CD007938, Jun 2017.