

CUIDADO É FUNDAMENTAL

Escola de Enfermagem Alfredo Pinto – UNIRIO

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

DOI: 10.9789/2175-5361.rpcf.v14.11492

USO TERAPEUTICO DA CANNABIS MEDICINAL EM PESSOAS COM DOENÇA NEUROLÓGICA DEGENERATIVA

*Therapeutic use of medicinal cannabis in people with degenerative neurological disease**Uso terapéutico de cannabis medicinal en personas con enfermedad neurológica degenerativa***Roni Robson da Silva**¹ **Leandro Andrade da Silva**² **Luiz Otavio Pereira dos Santos**³ **Alexandro Alves Ribeiro**⁴ **Fabília Martins Sales**⁵ **Icaro Ferracini Alencar**⁶ 

RESUMO

Objetivo: apresentar o estado da arte das publicações expressas na literatura científica mundial sobre a temática, bem como identificar os benefícios terapêuticos da Cannabis medicinal no tratamento dos sintomas das doenças neurodegenerativas especificamente doenças de Parkinson, esclerose múltipla e Alzheimer. **Método:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja busca de dados foi realizada nas bibliotecas virtuais. Web of Science, Scopus, Medline, Lilacs, Cochrane Library e Scielo no período de agosto a outubro de 2021. **Resultados:** foram encontrados 158 artigos. Vinte e tres artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra e 8 atenderam aos critérios desta revisão. **Conclusão:** as evidências mostram que embora cada vez mais prescritos ou autorizados, a cannabis medicinal ou os Canabinóides para a doenças neurodegenerativas continuam a ser controversos para muitos médicos.

DESCRITORES: Cannabis; Cannabis sativa; Cannabis medicinal; Doenças do sistema nervoso; Dor crônica; Doença crônica.

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil.

⁴ Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵ Instituto Federal Fluminense, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

⁶ Universidade Iguazu, Nova Iguazu, RJ, Brasil.

Recebido em: 24/11/2021; Aceito em: 09/12/2021; Publicado em: 30/09/2022

Autor correspondente: Roni Robson da Silva, Email: rr.roni1@gmail.com

Como citar este artigo: Silva RR, Silva LA, Santos LOP, Ribeiro AA, Sales FM, Alencar IF. Uso terapeutico da cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa. *R Pesq Cuid Fundam* [Internet]. 2022 [acesso ano mês dia];14:e11492. Disponível em: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v14.11492>



ABSTRACT

Objective: to present the state of the art of publications expressed in the world Scientific literature on the subject, as well as to identify the therapeutic benefits of medicinal cannabis in the treatment of neurodegenerative diseases, specifically, Parkinson's diseases, multiple sclerosis and Alzheimer's. **Method:** this is an integrative literature review, whose data search was performed in virtual libraries. Web of Science, Scopus, Medline, Lilacs, Cochrane Library and Scielo from August to October 2021. **Results:** 158 articles were found. Twenty-three articles were selected to be read in full and 8 met the criteria of this review. **Conclusion:** evidence shows that although increasingly prescribed or authorized, medical cannabis or Cannabinoids for chronic pain remain controversial for many physicians.

DESCRIPTORS: Cannabis; Cannabis sativa; Medical marijuana; Nervous system diseases; Chronic pain; Chronic disease.

RESUMEN

Objetivo: presentar el estado del arte de las publicaciones expresadas en la literatura científica mundial sobre el tema, así como identificar los beneficios terapéuticos del cannabis medicinal en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en concreto, las enfermedades de Parkinson, la esclerosis múltiple y el Alzheimer. **Método:** se trata de una revisión integradora de la literatura, cuya búsqueda de datos se realizó en bibliotecas virtuales. Web of Science, Scopus, Medline, Lilacs, Cochrane Library y Scielo de agosto a octubre de 2021. **Resultados:** se encontraron 158 artículos. Se seleccionaron veintitrés artículos para ser leídos en su totalidad y ocho cumplieron los criterios de esta revisión. **Conclusión:** la evidencia muestra que, aunque cada vez más se prescribe o autoriza, el cannabis medicinal o los cannabinoides para el dolor crónico siguen siendo controvertidos para muchos médicos.

DESCRIPTORES: Cannabis; Cannabis sativa; Cannabis medicinal; Enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; Dolor crónico; Enfermedad crónica.

INTRODUÇÃO

Vários benefícios físicos, psicológicos foram atribuídos à cannabis desde que foi relatada pela primeira vez em 2.600 aC.¹ A cannabis estourou no horizonte da medicina ocidental após sua introdução por William O'Shaughnessy em 1838,¹ que descreveu sucessos notáveis no tratamento de epilepsia e dores reumáticas. A cannabis, ou "cânhamo indiano", foi rapidamente adotada por médicos europeus observando benefícios na enxaqueca e dor neuropática, incluindo neuralgia trigeminal.² Esses desenvolvimentos não passaram despercebidos aos gigantes da neurologia em ambos os lados do Atlântico, que adotaram de forma semelhante seu uso nessas indicações.³ Os fitocanabinóides, canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), são os extratos mais estudados da cannabis sativas, incluem cânhamo e maconha.⁴ Recentemente, foi utilizado com sucesso como um tratamento adjuvante para tumores cerebrais malignos, Mal de Parkinson (MP), doença de Alzheimer (DA), esclerose múltipla (EM), dor neuropática e distúrbios convulsivos infantis, síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet.²⁻³ Um novo medicamento o, nabiximóis (nome adotado nos EUA; Sativex[®]),⁴ obteve atualmente a aprovação regulamentar em 30 países para espasticidade muscular associada à esclerose múltipla (EM) e no Canadá para dor neuropática central, e para dor oncológica resistente a opioides.⁵ Pesquisas recentes encontraram taxas de uso de cannabis de 20% a 60% entre pacientes com (EM).⁶ Uma tentativa anterior de demonstrar neuroproteção em traumatismo cranioencefálico após administração intravenosa de doses únicas do análogo canabinóides não intoxicante, dextranabinol, falhou,^{3,6} mas a esperança permanece para outras preparações em acidente vascular cerebral e outras injúrias cerebrais.^{2,4,6} Resume o estado

atual das drogas à base de cannabis em condições neurológicas não discutidas em detalhes aqui, incluindo distúrbios do sono,⁵ glaucoma, sintomas do trato urinário inferior, ansiedade social, Síndrome de Tourette e esquizofrenia.⁷ Este artigo se concentrará em várias síndromes neurológicas que se sobrepõem em sua fisiopatologia ou ainda não receberam atenção conjunta em ensaios clínicos de medicamentos à base de cannabis.⁸ A esclerose múltipla (EM) é a principal doença imunomediada, desmielinizante e neurodegenerativa do sistema nervoso central.⁹ Os compostos da cannabis, nomeadamente o Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), podem limitar as neurotransmissões inadequadas que causam problemas relacionados com a esclerose múltipla,^{4,7-8} a cannabis medicinal está agora licenciada para o tratamento dos seus sintomas.⁹ No entanto, estudos apontam que o sistema endocanabinóide pode oferecer o potencial para controlar outros aspectos da doença.¹⁰ Embora haja evidências limitadas de que os canabinóides da cannabis estão tendo atividades imunossupressoras⁹⁻¹⁰ significativas que influenciarão a autoimunidade recorrente, há evidências que eles podem limitar a neurodegeneração que leva à incapacidade progressiva.¹¹ O Mal de Parkinson (MP) é uma condição degenerativa que afeta a neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base, resultando em hipocinesia.¹² A doença pode ser precipitada por fatores ambientais,¹¹⁻¹² como pesticidas e drogas neurolépticas ou mutações em genes que codificam várias proteínas (por exemplo, α -sinucleína, parkina, PINK1).¹³ A doença está associada ao acúmulo intracelular de proteínas mal dobradas e corpos de Lewy que levam à neurodegeneração.^{9,12-13} Estresse oxidativo, excito toxicidade e neuroinflamação são características adicionais da doença, que compartilham semelhanças com outras condições neurodegenerativas.¹⁴ As estratégias terapêuticas atuais visam aumentar a transmissão

dopaminérgica nos gânglios da base através da administração de precursores da dopamina, como L-DOPA,¹¹⁻¹² no entanto, em uma proporção de pacientes, a eficácia do tratamento diminui com o tempo.^{9,12} Eles também parecem retardar a progressão clínica em humanos. Independentemente da etiologia diversa, existem características comuns de doenças neurodegenerativas,^{8-9,11} como neuro inflamação e estresse oxidativo, que contribuem para a perda de células neuronais.^{7,9,11} Embora os medicamentos à base de (CBD) possam ter como alvo esses processos para conferir neuroproteção, a capacidade de evocar diretamente as vias associadas à sobrevivência celular é outra faceta interessante da ação do (CBD).⁶⁻⁷ A sobrevivência neuronal depende dos gradientes de concentração locais e fatores de crescimento, a viabilidade neuronal pode ser aumentada consequentemente aumentando a disponibilidade de fatores neurotróficos.¹²

Nesse contexto, os compostos bioativos da Cannabis sativa têm demonstrado efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores em modelos pré-clínicos de doenças do sistema nervoso central.¹³ No entanto, a maioria dos estudos que comprovam a capacidade dos canabinoides em retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevida na (EM)^{8,9-11} foi realizada em modelo animal, enquanto os poucos ensaios clínicos que investigaram medicamentos à base de canabinoides se concentraram apenas no alívio dos sintomas relacionados a (EM),⁸ não no controle da progressão da doença.¹⁰ Embora os canabinoides possam ter benefícios clínicos potenciais, seu uso não é isento de possíveis efeitos adversos e mais pesquisas são necessárias para definir seu papel na prática médica.^{5,9-10} Estudos indicam que (CBD) pode ter potencial terapêutico no tratamento de distúrbios neurológicos (por exemplo, doença de Huntington, doença de Parkinson e esclerose múltipla)⁷ e doença inflamatória do intestino, bem como ter atividade antibacteriana.¹³ Há um interesse crescente da indústria médica no uso comercial de produtos à base de cannabis medicinal.¹⁴ O objetivo deste estudo é apresentar o estado da arte das publicações expressas na literatura científica mundial sobre a temática, bem como identificar os benefícios terapêuticos da Cannabis medicinal no tratamento dos sintomas das doenças neurodegenerativas especificamente doenças de Parkinson, esclerose múltipla e Alzheimer.¹¹

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. A pergunta de pesquisa foi definida a partir da estratégia PICO. Pretende-se responder à questão norteadora: A Cannabis Medicinal (I) é efetiva (O) no tratamento dos sintomas (C) em pacientes com doença neurológicas degenerativas (P)? As palavras-chave “cannabis medicinal” AND “Parkinson” AND “Multiple Sclerosis” AND “Nervous System Diseases”, foram definidas a partir do vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Essas, foram combinadas entre si, utilizando-se o operador booleano AND nas bibliotecas eletrônicas: Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Medline, LILACS, da SciELO. Os critérios de inclusão: publicações de estudos do período de 2017 a 2021, com resumos e textos disponíveis na íntegra nas bases de dados citadas. Foram excluídos artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, artigos duplicados e publicações que não tratassem da temática. Identificou-se 158 estudos, dos quais 8 foram selecionados para esta revisão, apresentados através do fluxograma PRISMA,¹⁵ Figura 1. Elaborou-se formulário composto por variáveis relacionadas à identificação do artigo: Autor/ano/país e; caracterização dos estudos; sujeitos de pesquisa, síntese dos resultados e nível de evidência. Análise crítica dos trabalhos selecionados, comparando-se os conhecimentos teóricos, a identificação de conclusões e implicações resultantes desta revisão o que possibilitou a compreensão sobre o estado da arte da produção de conhecimento sobre o impacto da cannabis no tratamento da dor em pacientes com câncer. O nível de evidência identificado nos artigos analisados foi classificado de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).¹⁶ Nesse sistema, a qualidade da evidência é descrita em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo, Quadro 1.

As evidências dos ensaios clínicos randomizados podem ser rebaixadas por ausência de sigilo da alocação, ausência de cegamento, seguimento incompleto, relato seletivo de desfechos e outras limitações, como interrupção precoce do estudo por benefício e informações insuficientes para avaliar se há importante risco de viés.¹⁶ Para cada um desses domínios é avaliado o risco de viés, sendo classificado como alto risco, incerto e baixo risco de viés.

Quadro 1 – Níveis de evidência, 2021.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, com possibilidade, inclusive, de modificar a estimativa
Baixo	A confiança no efeito é limitada	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados	Qualquer estimativa de efeito é incerta

Fonte: Os autores, 2021.

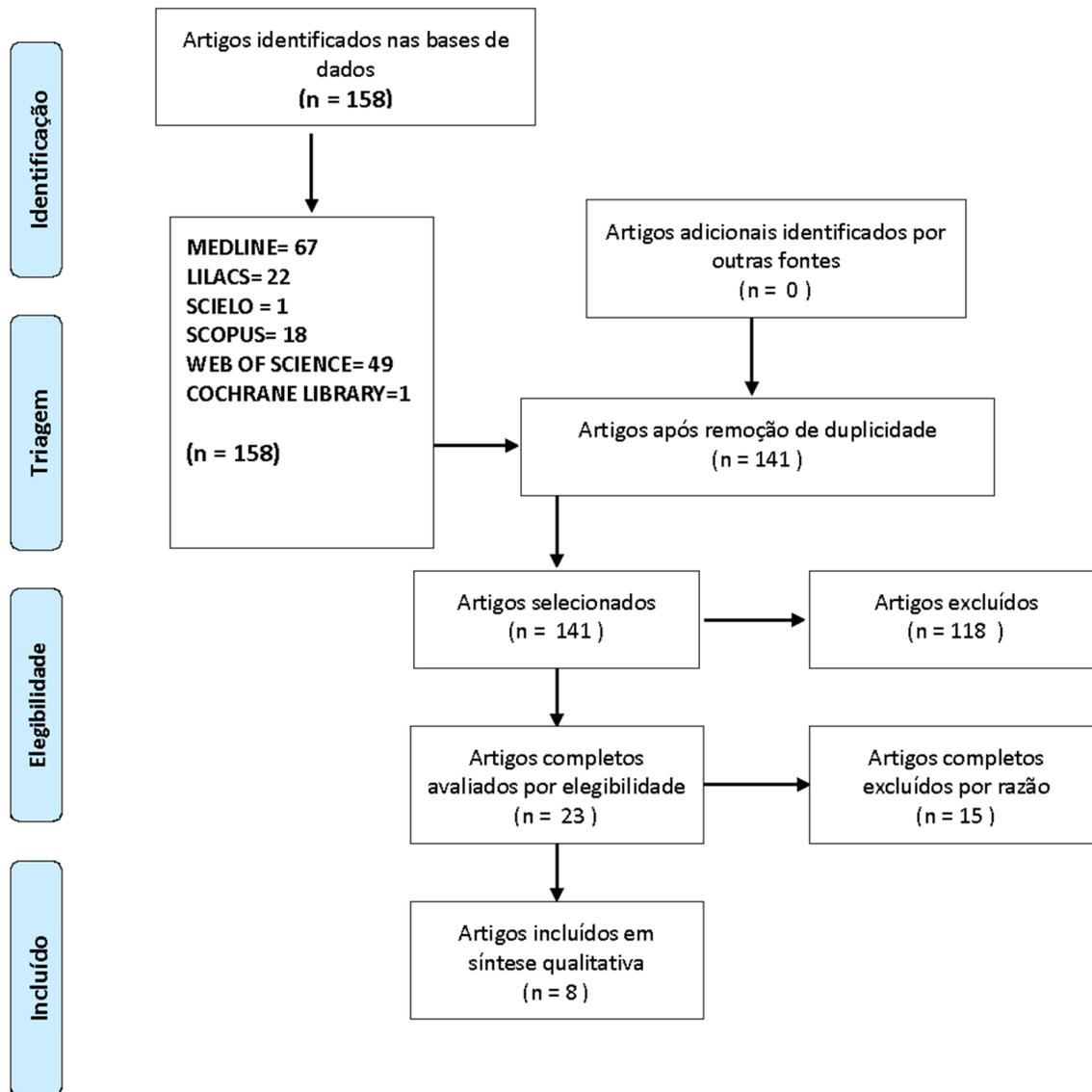


Figura 1 – Seleção dos artigos por descritores nas bases de dados Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2021.

Fonte: Os autores, 2021..

RESULTADOS

Identificou-se, um total de 158 estudos nas referidas bases de dados, conforme ilustrado na, Figura1, a qual seguiu as recomendações PRISMA¹⁵ para descrever o processo de busca na literatura. Desses, foram excluídos 17 artigos duplicados, restando 141 artigos únicos. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos observando-se os critérios de inclusão e exclusão. Como resultado desse processo, 118 artigos foram excluídos e outros 23 artigos se adequaram aos critérios de elegibilidade. Iniciou-se, então, a leitura integral e em profundidade desses estudos por dois revisores, independentemente. Eventuais discordâncias entre

os avaliadores, surgidas durante esse estágio, foram trabalhadas e resolvidas mediante consenso, o que resultou em uma amostra final de 8 artigos. Os artigos incluídos nesta síntese, Tabela 1, foram desenvolvidos em oito diferentes países: Estados Unidos (n= dois), Austrália (n= um), Canadá (n=um), Inglaterra (n= dois) Canadá (n= dois) abrangendo, em sua completude, como sujeitos, pacientes com doenças neurodegenerativas especificamente doenças de Parkinson, esclerose múltipla e Alzheimer, o objeto desse estudo não se aprofunda em seus estágios. Quanto ao método, a maioria dos pesquisadores utilizou a abordagem quali-quantitativa para descrever e analisar, em profundidade, as diferentes dimensões do processo terapêutico com a cannabis medicinal.

Tabela 1 – Categorização da produção científica incluída na revisão.

Título	Autor/País Ano	Objetivo	Método	Resultado	Nível de Evidência
The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration	Gowran; Noonan; Campbell, 2020 USA	Este artigo discutirá as evidências experimentais e clínicas que sustentam um papel potencial das terapias baseadas em CB no tratamento de certas doenças neurológicas que apresentam um componente neurodegenerativo.	Revisão sistemática	O desenvolvimento de tais estratégias terapêuticas dependerá de uma compreensão mais detalhada do papel do sistema CB na patologia da doença, a fim de explorar esse conhecimento e contornar o processo da doença.	Muito baixo
Cannabis therapeutics and the future of neurology	Russo, 2018 / Rep. Tcheca	Examinar a promessa intrigante que descobertas recentes sobre medicamentos à base de cannabis oferecem à terapêutica neurológica	Revisão sistemática	A ciência básica atual e as investigações clínicas apoiam a segurança e eficácia de tais intervenções no tratamento dessas condições atualmente intratáveis, que em alguns casos compartilham processos patológicos e a plausibilidade de intervenções	Baixo
Review of the neurological benefits of phytocannabinoids	Maroon; Bost, 2018 / USA	Enfatizaremos os benefícios neuroprotetores, anti-inflamatórios e imunomoduladores dos fitocanabinóides e suas aplicações em várias síndromes clínicas.	Ensaio clínico randomizado	Além disso, transtornos psiquiátricos e de humor, como esquizofrenia, ansiedade, depressão, vício, síndrome pós-concussão e transtornos de estresse pós-traumático, estão sendo estudados com fitocanabinóides.	Moderado
Medicinal cannabis	Murnion, 2020 / Australia	Tratar a farmacologia exclusiva do CBG, nosso conhecimento atual de sua possível utilidade terapêutica e seus riscos toxicológicos potenciais.	Estudo transversal	Em geral, a cannabis medicinal não é recomendada para dores crônicas não oncológicas. Na verdade, seus efeitos psicoativos podem causar comprometimento insuficiente no controle multimodal e não farmacológico da dor	Baixo
Neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis and progressive multiple sclerosis by cannabis-based cannabinoids	Pryce et al., 2018 / Inglaterra	Aqui, mostramos que o canabidiol sintético pode retardar o acúmulo de deficiência da penumbra inflamatória durante a recidiva experimental de encefalomielite autoimune (EAE) em camundongos ABH	Estudo experimental	Eles também parecem retardar a progressão clínica durante a EM em humanos. Embora um ensaio clínico de fase III de 3 anos não tenha detectado um efeito benéfico do Δ^9 -THC oral na EM progressiva	Moderado
Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis	Backer, 2019 / Inglaterra	Saber se os canabinóides podem modificar o elemento neuro inflamatório que impulsiona os ataques neurológicos recorrentes e o acúmulo de incapacidade progressiva	Revisão sistemática	canabinóides podem inibir a ativação, liberação de citocinas e migração de astroglia e microglial, o que poderia limitar a destruição do nervo durante o ataque imunológico	Muito baixo
Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews	Pratt et al., 2019 / Canada	Verificar a eficiência da cannabis no controle de sintomas de doenças neurodegenerativas	Estudo de revisão	maioria das revisões (43/72 60%) indicou uma incapacidade de tirar conclusões, seja devido à incerteza, achados inconsistentes, falta de evidências (de alta qualidade) ou focando sua declaração de conclusão na necessidade de mais pesquisas.	Baixo

DISCUSSÃO

Os compostos da cannabis, nomeadamente o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), podem limitar as neurotransmissões inadequadas que causam problemas relacionados a esclerose múltipla destaca, Russo (2018).¹⁷ Em sua pesquisa seus resultados apontam que o sistema endocanabinóide pode oferecer o potencial para controlar outros aspectos da doença.¹⁷ Embora haja evidências limitadas de que os canabinoides da cannabis estão tendo atividades imunossupressoras significativas que influenciarão a autoimunidade recorrente a neurodegeneração que leva à incapacidade progressiva.¹⁷ O estudo de Gowran; Noonan; Campbell (2020)¹⁸ afirma que o sistema endocanabinóide pode servir como um alvo útil para o tratamento da disfunção motora,¹⁸ uma vez que o sistema endocanabinóide é expresso nos gânglios da base, onde regula a liberação de neurotransmissores e atividade motora.¹⁸ Esse resultado vai de encontro a pesquisa de Maroon e Bost (2018)¹⁹ onde relatam que em pacientes com Mal de Parkinson, os níveis de endocanabinóide no líquido cefalorraquidiano estão aumentados.¹⁹ As propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e pró-neurogênicas dos (CBD) são características que podem ser relevantes para o tratamento de uma série de doenças neurodegenerativas.¹⁹

A investigação subsequente de Backer (2019)²⁰ demonstrou que o limiar convulsivo é mediado pelo sistema endocanabinóide e que o (THC) produziu uma redução de 100% nas convulsões, enquanto o fenobarbital e a difenilhidantoína não.²⁰ Além disso, estudos em animais demonstraram aumentos agudos na produção de endocanabinóide e uma regulação positiva de longo prazo da produção de (CBD)²⁰ como aparentes efeitos compensatórios contrariando a excito toxicidade do glutamato,²¹ e que o efeito anticonvulsivante estava presente em níveis subedantes.²²

Mais recentemente, em 2019 Pratt et al.²³ Publicaram um estudo que avaliou o (CBD) para epilepsia intratável em 16 pacientes com crises epiléticas.²⁴ Cada paciente recebeu 200–300 mg diários de (CBD)²⁵ ou placebo junto com medicamentos antiepiléticos por até 4 meses.²⁶ Eles descobriram que no grupo de tratamento 7 de 8 responderam com menos convulsões,²⁷ esse resultado corrobora com os estudos de Pryce (2018)²⁸ onde apontam que o uso de cannabis diminuem alguns sintomas associados a esses transtornos.²⁹ O uso de cannabis diminui a dor e a espasticidade em pessoas com (EM), diminui o tremor, a rigidez e a dor em pessoas com Mal de Parkinson e melhora a qualidade de vida dos pacientes com (EM), melhorando o apetite e diminuindo a dor e a espasticidade muscular.³⁰ Em pacientes em estágio avançado de Alzheimer,³¹ os produtos de cannabis podem melhorar a ingestão de alimentos, a qualidade do sono e diminuir a agitação a fim de localizar a fonte de discordância.³² Existem dados mistos em modelos animais de epilepsia.³³ O (THC) demonstrou ser pró e anticonvulsivante.³⁴ O canabidiol parece mais promissor, com alguma experiência limitada em humanos.³⁵ Dados preliminares de um estudo com canabidiol (Epidiolex)³⁶ encontraram benefícios na epilepsia pediátrica resistente ao tratamento.³⁷ Isso gerou muito debate

na comunidade³⁸ e fez com que os pais acessassem ilegalmente os canabinoides para o tratamento de crianças com síndromes epiléticas catastróficas.³⁹

CONCLUSÃO

É imperativo que o debate sobre o uso de cannabis medicinal não seja confundido com a legalização da maconha recreativa. Há alguma evidência de benefício terapêutico para produtos de cannabis em populações definidas de pacientes. Enquanto se espera por uma estrutura regulatória, produtos mais definidos e dados mais definitivos estejam disponíveis, com legislação apropriada para prevenir a criminalização, para populações e doenças estritamente definidas. O monitoramento da segurança individual e comunitária deve ser um componente de qualquer modelo. Com o uso crescente da cannabis medicinal, é necessária uma compreensão do panorama das sínteses de evidências disponíveis para apoiar a tomada de decisões com base em evidências. Testes futuros também podem ajudar a elucidar o efeito da cannabis em diferentes contextos, sendo assim futuros estudos prospectivos devem ser guiados por um conjunto padronizado a fim de garantir consistência entre os estudos e garantir a relevância para o cuidado centrado no paciente.

REFERÊNCIAS

1. Silva RR da, Silva LA da. Psychosocial load and burnout syndrome in healthcare professionals in the fight against COVID-19 pandemic. Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online). [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];13. Available from: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.11097>.
2. Silva RR da, Neves MP das, Silva LA da, Silva MVG, Hipólito RL, Marta CB. Consumo de drogas psicoativas em contexto de sexual entre homens gays como fator de risco para transmissão de HIV/Aids. Glob Acad Nurs. [Internet]. 2020 [acesso em 18 de novembro 2021];1(3). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2675-5602.20200057>.
3. Silva RR da, Silva LA da, Souza MVL de, Silva MVG da, Neves MP das, Vargas D, et al. Minority gender stress and its effects on mental health as a risk factor for depression in transgender persons: Literature review. Res Soc Dev. [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];10(12):e51610313693. Available from: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.13693>.
4. Orjuela-Rojas JM, Orjuela XG, Serna SO. Medicinal cannabis: knowledge, beliefs, and attitudes of colombian psychiatrists. J cannabis Res. 2021 [cited 2021 nov 18];3(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00083-z>.
5. Silva IN de CJAG da. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil TT – estimate/2020 – cancer incidence in Brazil TT. [Internet]. 2020. p. 120. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

6. Fowler CJ. The endocannabinoid system – current implications for drug development. *J. intern. med.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];290(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13229>.
7. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ support. palliat. care* (Online). [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032>.
8. Kaufmann CN, Kim A, Miyoshi M, Han BH. Patterns of medical cannabis use among older adults from a cannabis dispensary in New York State. *Cannabis Cannabinoid Res.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];5. Available from: <http://doi.org/10.1089/can.2020.0064>.
9. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, *et al.* Practice review: evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat. med.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];34(4). Available from: <https://doi.org/10.1177/0269216319896955>.
10. Daris B, Verboten MT, Knez Z, Ferik P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn. j. basic med. sci.* (Print). [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];19(1). Available from: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.3532>.
11. Tran T, Kavuluru R. Social media surveillance for perceived therapeutic effects of cannabidiol (CBD) products. *Int. j. drug policy.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102688>.
12. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W, Nedamat K. The current and potential application of medicinal cannabis products in dentistry. *Dent. j.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];9(9). Available from: <https://doi.org/10.3390/dj9090106>.
13. Fehniger J, Brodsky AL, Kim A, Pothuri B. Medical marijuana utilization in gynecologic cancer patients. *Gynecol. Oncol. Rep.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100820>.
14. Argueta DA, Ventura CM, Kiven S, Sagi V, Gupta K. A balanced approach for cannabidiol use in chronic pain. *Front. pharmacol.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>.
15. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. intern. med.* [Internet]. 2009 [cited 2021 nov 18];151(4). Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.
16. Granholm A, Alhazzani W, Møller MH. Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *Br. j. anaesth.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];123(5). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.015>.
17. Russo EB. Cannabis Therapeutics and the future of neurology. *Front. integr. neurosci.* [Internet]. 2018 [cited 2021 nov 18];3(2). Available from: <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>.
18. Gowran A, Noonan J, Campbell, VA. The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. *CNS neuroscience & therapeutics* (Online), 1755-5949. [Internet]. 2010 [cited 2021 nov 18];17(6). Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00195.x>.
19. Murnion B. Cannabis medicinal. *Aust. prescr.* [Internet]. 2015 [cited 2021 nov 18];38(6). Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.072>.
20. Baker D, Jackson SJ, Pryce G. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br. j. pharmacol.* [Internet]. 2009 [cited 2021 nov 18];152(5). Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707458>.
21. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case for cannabigerol. *J. pharmacol. exp. ther.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];376(2). Available from: <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000340>.
22. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, *et al.* Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst. rev.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];8(320). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1243-x>.
23. Dzierzanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: a review of the evidence. *Cancers.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];11(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers11020129>.
24. Bolshakova M, Bluthenthal R, Sussman S. Opioid use and misuse: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. health.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];34(9). Available from: <https://doi.org/10.1080/08870446.2019.1622013>.
25. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Atefeh N, Miroshnychenko A, Shergill Y, *et al.* Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];11:e047717. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047717>.
26. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saule R, Cruciani F, *et al.* Systematic review of safety and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiol. prev.* [Internet]. 2017 [cited 2021 nov 18];41(5-6). Available from: <https://doi.org/10.19191/EP17.5-6.AD01.069>.

27. Braun IM, Wright A, Peteet J, Meyer FL, Yuppa DP, Bolcic-Jankovic D, *et al.* Medical oncologists' beliefs, practices, and knowledge regarding marijuana used therapeutically: a nationally representative survey study. *J. clin. oncol.* [Internet]. 2018 [cited 2021 nov 18];36(19). Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.1221>.
28. Pryce G, Riddall DR, Selwood DL, Giovannoni G, Bake D. Neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis and progressive multiple sclerosis by cannabis-based cannabinoids. *J. neuroimmune pharmacol.* [Internet]. 2015 [cited 2021 nov 18];10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9575-8>.
29. Ananth P, Ma C, Al-Sayegh H, Kroon L, Klein V, Wharton C, *et al.* Provider perspectives on use of medical marijuana in children with cancer. *Pediatrics.* [Internet]. 2018 [cited 2021 nov 18];141(1): e20170559. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0559>.
30. Kim A, Kaufmann CN, Ko R, Li Z, Han BH. Patterns of medical cannabis use among cancer patients from a medical cannabis dispensary in New York State. *J. palliat. med.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];22(10). Available from: <https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0529>.
31. Good P, Haywood A, Gogna G, Martin J, Yates P, Greer R, *et al.* Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC palliat. care.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];18(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s12904-019-0494-6>.
32. Lee C, Round JM, Klarenbach S, Hanlon JG, Hyshka E, Dyck JRB, *et al.* Gaps in evidence for the use of medically authorized cannabis: Ontario and Alberta, Canada. *Harm reduct. j.* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00509-0>.
33. Noori A, Busse JW, Sadeghirad B, Siemieniuk RA, Wang L, Couban R, *et al.* Individual opioids, and long-versus short-acting opioids, for chronic noncancer pain Protocol for a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];98(43). Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017647>.
34. Karanges EA, Suraev A, Elias N, Manocha R, McGregor IS. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* [Internet]. 2018 [cited 2021 nov 18];8(7):e022101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022101>.
35. Montero ON, Arevalo RI, Nuñez GS, Viteri A, Simancas RD. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement med ther.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];20(12). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2>.
36. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scranio L. Cannabis: a toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins (Basel).* [Internet]. 2021 [cited 2021 nov 18];13(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>.
37. Buchwald D, Brønnum D, Melgaard D, Leutscher P. Living with a hope of survival is challenged by a lack of clinical evidence: an interview study among cancer patients using cannabis-based medicine. *J. palliat. med.* [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];23(8). Available from: <https://dx.doi.org/10.1089/jpm.2019.0298>.
38. Allem JP, Escobedo P, Dharmapuri L. Cannabis surveillance with twitter data: emerging topics and social bots. *Am. j. public health (1971).* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];110(3). Available from: <https://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2019.305461>.
39. Ian M, Pawasarat EM, Schultz JC, Frisby SM, Angelo SS, Hardy TWBK. The efficacy of medical marijuana in the treatment of cancer-related pain. *J. palliat. med.* [Internet]. 2020 [cited 2021 nov 18];23(6). Available from: <http://doi.org/10.1089/jpm.2019.0374>.