

Fitocanabinoides e a individualização do tratamento. Por que não há nível de evidências?

Phytocannabinoids and the individualization of treatment. Why is there no level of evidence?

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva¹, André dos Santos Costa e Silva¹

DOI 10.5935/2595-0118.20230051-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A individualização do tratamento tem sido reconhecida como essencial na prática médica, especialmente devido à demanda por diferentes abordagens terapêuticas para situações semelhantes. No entanto, a natureza complexa e variável dos fitocanabinoides presentes na cannabis apresenta desafios para a aplicação dos modelos tradicionais de testes de eficácia e segurança de novos fármacos. O objetivo deste estudo foi destacar as particularidades da cannabis, incluindo a variedade genética, o cultivo e a produção, que dificultam a conformidade com os protocolos tradicionais de registro de medicamentos, e bem como a importância da individualização do tratamento na utilização da cannabis para o controle da dor.

CONTEÚDO: Os modelos tradicionais de testes de eficácia e segurança de novos fármacos são baseados em uma metodologia rígida, dividida em fases de desenvolvimento e pós-mercado. No entanto, a complexidade da planta de cannabis, com centenas de ativos que podem variar de acordo com a variedade genética, o cultivo e o processo de produção, torna difícil a aplicação desses modelos. Além disso, as regras internacionais não permitem o registro de patentes de produtos canábicos, devido à consideração de que são produtos naturais e os métodos de extração já são utilizados na indústria para outros ativos vegetais. A individualização do tratamento é fundamental na utilização da cannabis para o controle da dor, dada a complexidade da planta e as limitações dos modelos tradicionais de testes e registro de fármacos.

CONCLUSÃO: As particularidades da cannabis, como a variabilidade genética e a impossibilidade de registro de patentes, dificultam a conformidade com os protocolos atuais. No entanto, a individualização do tratamento permite adaptar as terapias às necessidades de cada paciente, considerando a efetividade e a tolerância aos efeitos colaterais. Portanto, é necessário repensar os modelos de pesquisa e registro para permitir uma abordagem mais flexível e personalizada no campo dos fármacos canábicos.

Descritores: Cannabis, Dor, História, Maconha medicinal, Prática Farmacêutica baseada em evidências, Receptores de canabinoides.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The individualization of treatment has been recognized as essential in medical practice, especially due to the demand for different therapeutic approaches for similar situations. However, the complex and variable nature of the phytocannabinoids present in the cannabis plant presents challenges for the application of traditional models for testing the efficacy and safety of new drugs. The objective of the present study was to highlight the particularities of cannabis, including genetic variety, cultivation and production, which make it difficult to comply with traditional drug registration protocols, and the importance of individualizing treatment in the use of cannabis for the control of pain.

CONTENTS: Traditional models for testing the efficacy and safety of new drugs are based on a rigid methodology, divided into development and post-market phases. However, the complexity of the cannabis plant, with hundreds of actives that can vary according to the genetic variety, cultivation and production process, makes the application of these models difficult. In addition, international rules do not allow the registration of patents on cannabis products, due to the consideration that they are natural products and the extraction methods are already used in the industry for other plant actives. The individualization of treatment is fundamental in the use of cannabis for pain control, given the complexity of the plant and the limitations of traditional models of testing and drug registration.

CONCLUSION: The particularities of cannabis, such as genetic variability and the impossibility of registering patents, make compliance with current protocols difficult. However, the individualization of treatment allows adapting therapies to the needs of each patient, considering effectiveness and tolerance of side effects. Therefore, there is a need to rethink research and registry models to allow for a more flexible and personalized approach in the field of cannabis medicines.

Keywords: Cannabinoids receptors, Cannabis, Evidence-based pharmaceutical practice, History, Medical marijuana, Pain.

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva – <https://orcid.org/0000-0002-6354-8546>;
André dos Santos Costa e Silva – <https://orcid.org/0000-0002-0513-8338>.

1. Vertebral Spine Center, Cirurgia da Coluna e Manejo da Dor, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 17 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 21 de junho de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- Imposição biológica da individualização do manejo da dor em função de características farmacogenéticas.
- Restrições legais e regulatórias para o desenvolvimento de estudos com a cannabis sativa.
- Infinitas possibilidades de concentrações e proporções de ativos em cada produto canábico de acordo com a variedade da planta, forma de cultivo e método de extração.
- Falta de ensaios clínicos robustos em função de impossibilidade de retorno financeiro através da exploração de patentes de produtos naturais.

Correspondência para:

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva

E-mail: ricfos@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

Já faz tempo que a individualização do tratamento para dor passou a ser reconhecido como algo fundamental para a boa prática médica, e ele está se configurando como uma necessidade para alcançar o maior percentual de resultados positivos, simultaneamente à minimização de riscos e custos para os pacientes¹⁻³.

A necessidade da individualização do tratamento da dor, assim como a maior parte, senão de todas as doenças, se dá de forma impositiva. Seria muito mais fácil se, para cada condição clínica, existisse uma solução padronizada e eficaz em todos os casos, contudo, isso não representa a realidade. Isto se dá devido a um mosaico de características pessoais como perfil genético, quantidade e qualidade das enzimas conversoras e questões ambientais-comportamentais. Este conjunto de variáveis tornam a rígida padronização de tratamentos, sem a flexibilização para ajustes individuais, algo ineficiente no mundo real^{1,4-6}.

Um exemplo absurdo: qual a chance de um paciente com dor neuropática (DN) típica causada por neuropatia diabética conseguir controlar seus sintomas, se supostamente existisse uma lei dizendo que, para todos os pacientes com DN, só se pudesse prescrever, de forma única e exclusiva, 150 mg/dia de pregabalina associado com 150 mg de tramadol e amitriptilina 12,5 mg por dia?⁷

Qualquer um que já tenha tratado pacientes com DN sabe que pode até ser que alguns respondam satisfatoriamente a esta conduta, mas, sem dúvida, muitos não perceberão alívio significativo. Sem contar que efeitos adversos impossibilitarão a continuidade do uso destes fármacos. É desta forma que a individualização se impõe⁸⁻¹⁰.

Por outro lado, com tantas opções terapêuticas disponíveis, como escolher o que fazer para os pacientes? Como se manter atualizado com o que está sendo feito ao redor do mundo, sem deixar de lado a retidão ética para não prescrever um novo fármaco apenas por ele ser a tendência do momento¹¹⁻¹³.

Dentre as possibilidades de respostas a estas questões, destaca-se a contínua busca pela leitura de publicações científicas de qualidade e relevância, a utilização de *guidelines* propostos por consensos de especialistas com experiências clínicas do mundo real que contemplem várias possibilidades de tratamentos de acordo com as necessidades individuais de cada caso, com abertura às novas opções terapêuticas^{14,15}.

Aqueles que já têm algumas décadas de prática médica tendem a olhar retrospectivamente para a forma como era manuseada a dor no passado e, não raramente, sentiam algum grau de angústia e até constrangimento. Como se era capaz de tratar dores crônicas com tão poucas opções farmacológicas e limitado conhecimento sobre a fisiologia da dor¹⁶?

Por outro lado, apesar de todos os avanços das últimas décadas em relação às opções terapêuticas, disseminação do conhecimento sobre a fisiopatologia da dor, entendimento dos mecanismos de ação dos fármacos, técnicas intervencionistas e novas ferramentas atualmente disponíveis, ainda se observa muitos pacientes com dores refratárias apesar de todos os esforços, introdução e modificações de condutas^{17,18}.

Esta refratariedade não está necessariamente relacionada apenas à incapacidade de redução da intensidade de dor, mas, muitas vezes, ocorre por conta dos efeitos adversos incontornáveis ou a impossibi-

lidade financeira do paciente para manutenção do seu tratamento, que é algo muito frequente em países como o Brasil¹⁹⁻²¹.

Voltando no tempo, muito antes da metodologia médica-científica contemporânea, a humanidade já sofria com várias doenças e condições dolorosas. Desde o início, se lidava empiricamente com os meios que estavam disponíveis na natureza; e isso está documentado desde o antigo Egito²².

Assim como outras plantas, a *Cannabis sativa* foi utilizada ao longo da história para alívio de dores e outros sintomas neurológicos, como convulsões e espasmos musculares. Ela foi empregada por milhares de anos em diferentes continentes e culturas; e o motivo da manutenção do seu uso por tanto tempo é o fato de ela ser uma ferramenta efetiva para aliviar vários sintomas que desde sempre afligem a humanidade^{22,23}.

Apenas nas últimas décadas as alternativas terapêuticas com eficácia e segurança comprovadas dentro da metodologia científica cartesiana foram surgindo e ocupando espaço. Por essa razão, foram ignoradas e até criminalizadas substâncias e condutas tradicionalmente utilizadas. Isto foi acontecendo sob o correto argumento de maior segurança para população das substâncias e tecnologias cientificamente testadas e para evitar o charlatanismo, o qual acontecia sem limites e era muito presente até a primeira metade do século XX²⁴⁻²⁶. Entretanto, apesar de todo o rigor científico, diversos fármacos e procedimentos médicos considerados inicialmente como seguros e eficazes foram liberados e depois retirados do mercado após serem verificados problemas com a sua utilização em escala²⁵.

Da mesma forma, apesar de todos os avanços obtidos, as opções terapêuticas disponíveis estão muito longe de atender a demanda de todos os pacientes, mantendo muitas pessoas em constante dor e elevada carga de sofrimento^{17,18}.

Na busca por alternativas para controle da dor e motivados por relatos de pacientes que percebiam alívio dos seus sintomas com a cannabis, médicos de vários países do hemisfério norte acompanham há duas décadas pacientes fazendo uso oficial da cannabis como fármaco para diferentes tipos de dor e outros sintomas de diversas condições médicas^{27,28}.

Os tratamentos com a cannabis que começaram de forma empírica, baseado exclusivamente no seu histórico de relativa segurança e efetividade no controle de vários sintomas ao longo da história, nos últimos anos tem se tornado cada vez mais fundamentados nos conhecimentos farmacológicos da interação dos seus ativos no ser humano²⁷⁻³⁰.

Variedades da cannabis

Como qualquer planta, a *Cannabis sativa* possui diversas variedades, as quais se diferenciam não só em aspectos externos, sua forma e aparência, mas também em função da sua composição química. Dependendo da variedade genética, condições ambientais, hídricas e nutricionais durante seu crescimento e maturação, esta planta produzirá quantidades e proporções diferentes dos seus ativos³¹⁻³³.

Em função da variedade e qualidade da matéria prima vegetal e da dependência do método de extração utilizado, serão produzidos extratos de cannabis com diferentes ativos e inúmeras possibilidades de concentrações e proporções. De acordo com a composição química do extrato, dose e características individuais do paciente, poderão claramente ser percebidos diferentes efeitos e resultados na mesma pessoa³³⁻³⁵.

Creditam-se as ações terapêuticas da cannabis aos efeitos de três classes de princípios ativos presentes na planta: fitocanabinoides, terpenos e flavonoides. Sendo que destes três, apenas os fitocanabinoides são praticamente exclusivos de algumas variedades da *Cannabis sativa*; por isso, os fitocanabinoides são os ativos que tornam esta planta única e especial^{36,37}.

Quando se pensa nos modelos tradicionais de testes de eficácia e segurança de um novo fármaco, vem à cabeça uma metodologia rígida e classicamente dividida em fases um, dois, três e pós-mercado. Estes estudos consomem muito tempo e enorme quantidade de dinheiro, frequentemente ultrapassando a casa dos bilhões de dólares americanos. Apesar de caros e demorados, na maioria das vezes, estes estudos são direcionados para mostrar a eficácia e a segurança de um único princípio ativo para alguma determinada doença ou conjunto de sintomas³⁸.

Estes estudos têm finalidade de ajudar a população em questões médicas, mas também visam à produção ou confirmação que determinado ativo tem aplicabilidade clínica, transformando-o em um produto a ser explorado comercialmente pela indústria farmacêutica³⁹.

Introdução da inteligência artificial

A introdução de ferramentas de pesquisa com utilização de inteligência artificial (IA) tem se tornado realidade nos últimos anos. Com a entrada da IA, pesquisadores acreditam que serão capazes de acelerar o processo de desenvolvimento de novas drogas e reduzir parte dos custos astronômicos de todas as fases atualmente exigidas pelas agências de regulação, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Entretanto, ainda falta muito para dizer que a IA é uma revolução na pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias^{39,40}.

Em relação à cannabis, duas particularidades atrapalham esta lógica tradicional. Primeiramente, a cannabis é uma planta com centenas de ativos que podem variar drasticamente em função da variedade genética, cultivo e processo de produção. Pelo método tradicional, um estudo só teria validade para um produto com uma composição química específica e determinada situação clínica. Isto exigiria a repetição de estudos demorados e extremamente caros para cada uma das inúmeras possibilidades de extratos de cannabis^{22,31-35,38,39,41}.

Em segundo lugar, como os ativos da cannabis são oriundos da natureza e seus métodos de extração já são consagrados na indústria para extração de ativos de outras plantas, as regras internacionais não permitem o registro de patentes de produtos canábicos, por serem considerados produtos naturais. O impedimento de obtenção destas patentes dificulta ou até inviabiliza o retorno financeiro para o custeio das fases de pesquisa destes produtos, que normalmente são cobertos a partir do faturamento obtido nos 15 anos de exclusividade de licença para comercialização de fármacos patenteados^{42,43}.

Por estas razões, os estudos clínicos com a cannabis e seus derivados não são capazes de atender os padrões metodológicos atuais para serem considerados de alta relevância científica. Por outro lado, é inquestionável que a utilização de ativos oriundos da natureza, principalmente aqueles com utilização popular já consagrada, serão alvo de inúmeras pesquisas científicas nas próximas décadas^{43,44}.

Se, por um lado, ainda faltam evidências científicas de qualidade quanto à aplicabilidade clínica da cannabis, já faz algum tempo que se tem acesso vasto a acervo de publicações de alta relevância focados na interação dos fitocanabinoides, principalmente em relação ao ca-

nabidiol (CBD), canabigerol (CBG) e tetrahydrocannabinol (THC), sobre receptores atuantes em mecanismos similares aos fármacos já consagrados para controle de dores crônicas⁴⁵⁻⁴⁸.

Artigos da ciência básica mostram que estes fitocanabinoides atuam em receptores dentro e fora do sistema endocanabinoide. Estas interações interferem na liberação de várias substâncias endógenas bastante conhecidas, como prostaglandinas, GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina e dopamina. Os fitocanabinoides também têm ação direta no receptor (TRPV1), atrapalhando a ascendência do impulso da dor por fechamento dos canais de cálcio; de forma similar a lidocaína e capsaicina^{45-47,49,50}.

Dentre os fitocanabinoides mais utilizados, destacam-se o canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (THC) como ativos mais relevantes no controle da dor. Ambos têm ações bastante similares em vários receptores, como CB1, CB2, GPR55, 5-HTA, receptores opioides, GABA-A e PPAR γ . A grande diferença entre eles está na forma de interação sobre o receptor CB1. Esta ação diferente no CB1 faz com que o CBD não cause efeito psicoativo dissociativo^{45-47,50-52}.

Na dependência da sensibilidade individual e dose utilizada, o THC age com maior ou menor intensidade como agonista do receptor CB1, levando a alterações dos sistemas de recompensa e aversão, os quais são mediados diretamente pelos neurotransmissores dopamina e GABA. A este mecanismo, credita-se o efeito psicoativo do THC⁵³.

Como já citado, o efeito psicoativo do THC pode ser de maior ou menor intensidade, causando, na maioria das vezes, sensações de relaxamento, prazer e bem-estar. A psicoatividade do THC também pode interferir no aspecto emocional da dor e sofrimento imposto por questões objetivas e subjetivas consequentes da dor. Quando bem tolerado, os efeitos psicoativos do THC podem ter papel importante na aceitação e melhora da qualidade de vida; independentemente da sua efetividade na redução da dor^{53,54}.

Por não haver possibilidade de psicoatividade com CBD, muitos prescritores recomendam inicialmente a utilização de produtos canábicos com CBD como fitocanabinoide dominante, titulando a dosagem de forma progressiva até ser observado melhora dos sintomas. Aqueles que não percebem alívio em dosagens superiores a 50 mg ou mais de CBD por dia são os que devem adicionar de forma gradual o THC à sua prescrição⁵².

Esta recomendação não é baseada na maior efetividade do CBD, mas sim na sua maior segurança em relação ao THC. Seguindo esta lógica, por ser possível obter melhora dos sintomas com CBD para segurança do paciente não faz sentido iniciar com produtos com maior quantidade de THC, deixando este fitocanabinoide como segunda opção, ou seja, nos casos em que o CBD não ajudar^{45-47,50-54}.

Cada vez mais se torna incontestável, apesar das dificuldades de documentação científica dentro da métrica tradicional, o potencial terapêutico da cannabis e seus derivados no controle da dor em pacientes que respondam de forma satisfatória a um ou mais dos seus ativos, sendo principalmente útil para aqueles indivíduos que obtiveram respostas frustrantes com os tratamentos convencionais⁵⁵⁻⁶².

CONCLUSÃO

Não diferente de outros fármacos tradicionalmente utilizados no manejo de dores, a utilização da *Cannabis sativa* e seus derivados para

controle da dor reafirma a necessidade de individualização do tratamento com base na resposta terapêutica em função da efetividade e tolerância aos efeitos secundários dos princípios ativos prescritos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição

André dos Santos Costa e Silva

Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

1. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2017;158(Suppl 1):S11-S18.
2. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1640-6.
3. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):29-42.
4. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):888-96.
5. Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, Medeiros R. Pain polymorphisms and opioids: an evidence-based review. *Mol Med Rep*. 2019;19(3):1423-34.
6. Ting S, Schug S. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *J Pain Res*. 2016;9:49-56.
7. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):589-624.
8. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
9. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45.
10. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: an update and commentary. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(7):834-7.
11. Glickman A, Sisti D. Prescribing medical cannabis: ethical considerations for primary care providers. *J Med Ethics*. 2020;46(4):227-30.
12. Sagy I, Peleg-Sagy T, Barski L, Zeller L, Jortkowitz A. Ethical issues in medical cannabis use. *Eur J Intern Med*. 2018;49:20-2.
13. Singh AR, Singh SA. Guidelines, editors, pharma and the biological paradigm shift. *Mens Sana Monogr*. 2007;5(1):27-30.
14. González de la Aleja J, Martínez-Salio A, Bermejo-Pareja F. Continuing medical education in neurology: a necessary challenge. *Neurologia*. 2008;23(5):306-12.
15. Hogans BB, Watt-Watson J, Wilkinson P, Carr ECJ, Gordon DB. Perspective: update on pain education. *Pain*. 2018;159(9):1681-2.
16. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014;69(2):119-30.
17. Kessler J, Geist M, Bardenheuer H. Treatment-refractory pain. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(19):1372-80.
18. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
19. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
20. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Castañón N. Evaluation of treatment patterns and direct costs associated with the management of neuropathic pain. *Pain Res Manag*. 2020;30;2020:9353940.
21. Kaito T, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Imagama S, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H, Yamazaki M, Inoue G, Nishida K, Yamada H, Kabata D, Shintani A, Iwasaki M, Ito M, Miyakoshi N, Murakami H, Yonenobu K, Takura T, Mochida J; Project Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR). Cost-effectiveness analysis of the pharmacological management of chronic low back pain with four leading drugs. *J Orthop Sci*. 2019;24(5):805-11.
22. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614-48.
23. Alexander SP. Barriers to the wider adoption of medicinal Cannabis. *BrJP*. 2020;14(2):122-32.
24. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 2006;28(2):153-7.
25. Borchers AT, Hagie F, Keen CL, Gershwin ME. The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. *Clin Ther*. 2007;29(1):1-16.
26. Nishioka Sde A, Sá PF. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil [The National Health Surveillance Agency, ANVISA, and clinical research in Brazil]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2006;52(1):60-2.
27. Pisanti S, Bifulco M. Modern history of medical cannabis: from widespread use to prohibitionism and back. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(3):195-8.
28. Schlag AK. An evaluation of regulatory regimes of medical cannabis: what lessons can be learned for the UK? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020;3(1):76-83.
29. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-8.
30. Charitos IA, Gagliano-Candela R, Santacroce L, Botalico L. The cannabis spread throughout the continents and its therapeutic use in history. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(3):407-17.
31. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1-13.
32. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:1-36.
33. Lewis MA, Russo EB, Smith KM. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Med*. 2018;84(4):225-33.
34. Grof CPL. Cannabis, from plant to pill. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2463-7.
35. Casiraghi A, Roda G, Casagni E, Cristina C, Musazzi UM, Franzè S, Rocco P, Giuliani C, Fico G, Minghetti P, Gambaro V. Extraction method and analysis of cannabinoids in cannabis olive oil preparations. *Planta Med*. 2018;84(4):242-9.
36. Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA. Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Molecules*. 2021;26(9):2774.
37. Odiaka AE, Obuzor GU, Oyedeji OO, Gondwe M, Hosu YS, Oyedeji AO. The medicinal natural products of cannabis sativa linn: a review. *Molecules*. 2022;27(5):1689.
38. Berdigiyliev N, Aljofan M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem*. 2020;12(10):939-47.
39. Chen J, Luo X, Qiu H, Mackey V, Sun L, Ouyang X. Drug discovery and drug marketing with the critical roles of modern administration. *Am J Transl Res*. 2018;10(12):4302-12.
40. Gallego V, Naveiro R, Roca C, Ríos Insua D, Campillo NE. AI in drug development: a multidisciplinary perspective. *Mol Divers*. 2021;25(3):1461-79.
41. Klumpers LE, Thacker DL. A brief background on cannabis: from plant to medical indications. *J AOAC Int*. 2019;2(2):412-20.
42. Brodniewicz T, Gryniewicz G. Preclinical drug development. *Acta Pol Pharm*. 2010;67(6):578-85.
43. Najmi A, Javed SA, Al Bratty M, Alhazmi HA. Modern approaches in the discovery and development of plant-based natural products and their analogues as potential therapeutic agents. *Molecules*. 2022;27(2):349.
44. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, Temml V, Wang L, Schwaiger S, Heiss EH, Rollinger JM, Schuster D, Breuss JM, Bochkov V, Mihovilovic MD, Kopp B, Bauer R, Dirsch VM, Stuppner H. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. *Biotechnol Adv*. 2015;33(8):1582-614.
45. Anthony AT, Rahmat S, Sangle P, Sandhu O, Khan S. Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: a narrative review. *Cureus*. 2020;12(9):e10436.
46. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168(1):5-1.
47. Stasiłowicz A, Tomala A, Podolak I, Cielecka-Piontek J. Cannabis sativa L as a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):778.
48. D'hooghe M, Willekens B, Delyvaux V, D'haeseleer M, Guillaume D, Laureys G, Nagels G, Vanderdonck P, Van Pesch V, Popescu V. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. *BMC Neurol*. 2021;21(1):227.
49. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472.
50. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:487.
51. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020;132(1):56-61.
52. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Brigues W, Brown M, Clarke H, Cyr C, Eisenberg E, de Oliveira Silva RF, Frohlich E, Georgius P, Hogg M, Horsted TI, MacCallum CA, Müller-Vahl KR, O'Connell C, Sealey R, Seibolt M, Sihota A, Smith BK, Sulak D, Viganò A, Moulin DE. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res*. 2021;3(1):22.
53. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, Costello H, Ogunbiyi MO, Bossong MG, Freeman TP. The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. *Pharmacol Ther*. 2019;195:132-61.

54. MacDonald E, Farrah K. Medical cannabis use in palliative care: review of clinical effectiveness and guidelines – an update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019;29. PMID: 31873991.
55. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain*. 2018;19(1):37.
56. Baron EP. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache*. 2018;58(7):1139-86.
57. Rodriguez CEB, Ouyang L, Kandasamy R. Antinociceptive effects of minor cannabinoids, terpenes and flavonoids in Cannabis. *Behav Pharmacol*. 2022;33(2&3):130-57.
58. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, Yashar T, Adahan HM, Brill S, Amital H, Goor-Aryeh I, Robinson D, Green L, Segal R, Fogelman Y, Tsvieli O, Yellin B, Vysotski Y, Morag O, Tashlykov V, Sheinfeld R, Goor R, Meiri D, Eisenberg E. Medical cannabis treatment for chronic pain: outcomes and prediction of response. *Eur J Pain*. 2021;25(2):359-74.
59. Romero-Sandoval EA, Fincham JE, Kolano AL, Sharpe BN, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):651-62.
60. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013;14(2):136-48.
61. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med*. 2021;21(6):479-506.
62. Maharajan MK, Yong YJ, Yip HY, Woon SS, Yeap KM, Yap KY, Yip SC, Yap KX. Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? *J Anesth*. 2020;34(1):95-103.

