

Uso compassivo de *Cannabis* medicinal para tratamento de dor em criança com Síndrome de Klippel-Trenaunay. Relato de caso

Compassionate use of medicinal Cannabis for pain treatment in children with Klippel-Trenaunay Syndrome. Case report

Michelle dos Santos Severino Costa¹, Caroline Carvalho Mageste², Flavio Henrique Esteves Guedes², Leticia Pontes Reis², Luisa Hermetrio Lazzarini², Ariel de Freitas Quintão Américo²

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240068-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) é uma doença congênita rara que se manifesta no nascimento ou na infância e apresenta etiologia desconhecida, sem predileção étnica ou de gênero. O manejo da dor, comum em muitos casos, é desafiador devido à complexidade dos fatores envolvidos. O objetivo deste relato foi demonstrar o uso eficaz de uma abordagem multimodal, incluindo *cannabis* medicinal, no tratamento da dor em uma criança com KTS.

RELATO DO CASO: Trata-se do caso de uma criança portadora de KTS que apresentava dor crônica intensa, comprometendo significativamente sua qualidade de vida. A dor foi manejada com terapias farmacológicas, incluindo uso de *cannabis* medicinal como alternativa terapêutica, quando os tratamentos

convencionais se mostraram insuficientes. A abordagem multimodal, que incluiu o uso de tetraidrocannabinol, levou à redução da dor e à melhora na qualidade de vida do paciente. A terapia com *cannabis* medicinal demonstrou ser uma opção eficaz, especialmente em casos de dor refratária a outras intervenções.

CONCLUSÃO: O tratamento da dor em pacientes com KTS deve ser multimodal, com ênfase em abordagens não invasivas. O uso de *cannabis* medicinal é uma alternativa viável e segura, particularmente em situações em que tratamentos convencionais não proporcionam alívio adequado.

Descritores: canabidiol, *cannabis* medicinal, dor crônica, manejo analgésico da dor, tetraidrocannabinol.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Klippel-Trenaunay syndrome (KTS) is a rare congenital disease that manifests at birth or in childhood and has an unknown etiology, with no ethnic or gender predilection. Pain management, common in many cases, is challenging due to the complexity of the factors involved. The aim of this report is to demonstrate the effective use of a multimodal approach, including medicinal cannabis, in the treatment of pain in a child with KTS.

CASE REPORT: this is the case of a child suffering from CTS who had severe chronic pain, significantly compromising his quality of life. The pain was managed with pharmacological therapies, including the use of medicinal cannabis as a therapeutic alternative when conventional treatments proved insufficient. The multimodal approach, which included the use of tetrahydrocannabinol, led to a reduction in pain and an improvement in the patient's quality of life. Medical cannabis therapy proved to be an effective option, especially in cases of pain refractory to other interventions.

CONCLUSION: The treatment of pain in patients with KTS should be multimodal, with an emphasis on non-invasive approaches. The use of medicinal cannabis is a viable and safe alternative, particularly in situations where conventional treatments do not provide adequate relief.

Keywords: analgesic pain management, canabidiol, chronic pain, medicinal cannabis, tetrahydrocannabinol.

Michelle dos Santos Severino Costa – <https://orcid.org/0000-0002-8559-1246>;
Caroline Carvalho Mageste – <https://orcid.org/0000-0002-2148-3617>;
Flavio Henrique Esteves Guedes – <https://orcid.org/0000-0003-2115-3455>;
Leticia Pontes Reis – <https://orcid.org/0000-0002-3083-612X>;
Luisa Hermetrio Lazzarini – <https://orcid.org/0009-0004-1430-9188>;
Ariel de Freitas Quintão Américo – <https://orcid.org/0000-0001-9125-2833>.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cirurgia, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Centro Multidisciplinar de Dor, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Apresentado em 21 de maio de 2024.

Aceito para publicação em 30 de setembro de 2024.

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

DESTAQUES

- A abordagem multimodal, incluindo *Cannabis* medicinal, foi eficaz no controle da dor em pacientes pediátricos com Síndrome de Klippel-Trenaunay.
- O uso de tetraidrocannabinol proporcionou alívio significativo da dor e melhora na qualidade de vida após falha de outras terapias.
- O manejo de opioides representa um desafio na dor não oncológica, reforçando a importância de alternativas como a *Cannabis* medicinal para controle seguro da dor crônica.

Editor associado responsável: Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro

<https://orcid.org/0000-0002-1451-8164>

Correspondência para:

Michelle dos Santos Severino Costa

E-mail: michelle-costa@ufmg.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) é definida como um distúrbio congênito complexo resultante de malformações venosas e capilares associadas ao crescimento dos membros¹. É uma doença rara resultante de uma mutação no gene *PIK3CA*, que se apresenta ao nascimento ou na infância, com incidência e prevalência desconhecidas, sem predileção por etnia ou sexo. Sua etiologia ainda não é compreendida, embora algumas teorias tenham sido postuladas, como herança paradominante, mosaïcismo somático de um gene letal dominante, vasculogênese embrionária alterada e defeitos mesodérmicos². O diagnóstico é eminentemente clínico, associado a exames de imagem, como a ressonância magnética³. Do ponto de vista clínico, as manchas vinho do porto são observadas e podem ser vistas desde o nascimento, sendo mais comuns nos membros inferiores, que representam 95% dos casos, com uma incidência de 11% nos membros superiores, tanto de forma isolada quanto em apenas um lado⁴.

Em um estudo envolvendo 252 pacientes diagnosticados com essa síndrome, verificou-se que 37% deles relataram dor⁵. A presença de dor causa redução na qualidade de vida e determina um aumento significativo na morbidade dos pacientes. O controle da dor é um desafio no tratamento desses pacientes. Portanto, recomenda-se uma abordagem multimodal, sendo as intervenções não invasivas mais eficazes que as cirúrgicas para o tratamento das lesões vasculares e massas ósseas⁶. Nesse contexto, o uso da cannabis medicinal deve ser considerado como uma alternativa terapêutica viável, especialmente quando as opções convencionais se mostrarem insuficientes. Este relato tem como objetivo demonstrar a eficácia da cannabis medicinal no tratamento da dor em crianças submetidas a cuidados paliativos pediátricos não oncológicos.

RELATO DO CASO

Este relato de caso considerou um paciente do sexo masculino com KTS, com histórico de múltiplas hospitalizações e abordagens, incluindo tratamento embólico de lesões vasculares aos 17 e aos 43 dias de vida.

Aos dois meses de idade, o paciente foi tratado com sirulimus, com o objetivo de controlar as lesões vasculares que predominavam no membro inferior esquerdo (Figura 1). Ele fez uso da medicação por dois anos, mas o tratamento foi suspenso devido ao controle das lesões. O paciente foi submetido a vesicostomia e, posteriormente, a ureterostomia devido a bexiga neurogênica, complicada por múltiplas infecções do trato urinário.

Ao exame, o paciente apresentava uma extensa lesão vascular medindo 26,5 cm na maior circunferência, de cor vinho do Porto, no membro inferior esquerdo (Figura 2). Além disso, havia a presença de uma massa palpável no dorso esquerdo e escoliose toracolombar. Os exames de imagem mostraram malformações arteriovenosas intra-abdominais e massa óssea torácica.

O paciente estava sendo tratado para dor na região lombar e nos membros inferiores por via oral e em casa, usando dipirona 1g a cada 6 horas, amitriptilina 12,5 mg, gabapentina 300 mg a cada 12 horas, clonidina 0,050 mg a cada 8 horas, metadona 5 mg a cada 6 horas e morfina de resgate por via oral 10 mg a cada 4 horas (peso: 17 kg



Figura 1. Lesão tipo vinho do Porto no membro inferior esquerdo e massa abdominal presentes ao nascimento



Figura 2. Lesões e cicatrizes no membro inferior esquerdo e no dorso esquerdo aos 5 anos de idade

- SC 0,72 m²). Ele recebeu atendimento ambulatorial de pediatria, neurologia, cirurgia pediátrica, urologia e cuidados paliativos.

Aos cinco anos de idade houve piora do quadro, com queixas de dor na região dorsal, toracolombar esquerda e membro inferior esquerdo, de caráter contínuo, de forte intensidade e sem melhora com analgésicos. Uma propedêutica revelou, nas imagens de ressonância nuclear magnética, aumento das lesões vasculares nos membros inferiores e nova malformação arteriovenosa intra-abdominal, associada ao crescimento da massa óssea torácica previamente existente.

Foi iniciada a monitoração pela equipe de medicina da dor, com a avaliação da dor realizada por meio da Escala *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability* (FLACC). Essa ferramenta foi selecionada devido à impossibilidade de comunicação verbal por parte do paciente. A escala variava de 7 a 10 ao longo do dia, piorando à noite e com impacto no sono, com otimização da terapia analgésica: gabapentina 900 mg por dia, metadona 21 mg por dia, por via oral, e morfina 3 mg por via intravenosa até cada seis horas como terapia de resgate da dor. Além disso, o sirolimus foi novamente utilizado. Apesar do ajuste farmacológico, o paciente continuou com dor sem controle, exigindo várias doses de resgate de morfina diariamente.

Após uma discussão multidisciplinar, decidiu-se inserir um cateter peridural para infusão de uma solução de anestésico local e opioide. A analgesia peridural foi mantida por cinco dias com ropivacaína 0,15% + morfina 10 µg/mL, com uma taxa de infusão de 1 mL por hora. Foi observada melhora na dor, com a FLACC variando de 3 a 5 ao longo do dia. O paciente recebeu alta hospitalar após 20 dias com dor leve e usando terapia analgésica oral, incluindo metadona 15 mg por dia, gabapentina 900 mg por dia, amitriptilina 12,5 mg por noite, dipirona 4 g por dia e morfina 10 mg como terapia de resgate.

O paciente foi readmitido após 6 meses com náuseas e vômitos associados à dificuldade de uso de fármacos orais e crises de dor intensa, com FLACC de 8 a 10. Foi realizada analgesia oral otimizada e terapia antiemética, sem boa resposta, sendo o tratamento alterado para administração intravenosa de metadona 15 mg por dia e manutenção de outros fármacos. Nas 24h seguintes, ele apresentou sonolência excessiva e dessaturação, com a hipótese diagnóstica de intoxicação por opioides. Ele foi mantido sob vigilância na Unidade de Terapia Intensiva, o opioide foi suspenso por 24 horas e a dose de metadona foi ajustada para 7,5 mg por dia no dia seguinte, com melhora dos sintomas descritos. A infusão de cetamina foi iniciada à noite com 0,1mg/kg/h por seis horas em um período de cinco dias, resultando em analgesia satisfatória, FLACC de 3 para 5 e melhora na qualidade do sono.

Considerando a falha dos tratamentos orais administrados, foi iniciada a terapia com canabinoides com o objetivo de não aumentar mais a dose de opioides. O THC 1 mg à noite foi iniciado com progressão da dose ao longo de sete dias até a dose final de 4,5 mg por dia, resultando em boa resposta analgésica e melhora no sono e nas atividades diárias da criança.

A analgesia multimodal com cannabis medicinal foi continuada por 3 meses e reavaliada em nível ambulatorial, mantendo a FLACC de 3 a 5.

DISCUSSÃO

A KTS, também conhecida como síndrome de angio-osteohiperplasia ou hipertrofia hemangiectásica, é uma doença rara caracterizada pela tríade: alterações dermatológicas (angioma plano com manchas “vinho do porto”), deformidades ósseas (crescimento exagerado dos membros) e malformações linfáticas ou vasculares de baixo fluxo². A existência dos três indicadores está presente em cerca de 63% dos casos, enquanto a presença de duas dessas características corresponde a 37%⁶.

O angioma plano é uma alteração dermatológica resultante da KTS que está presente desde o nascimento e tende a aumentar de tamanho com o desenvolvimento e o crescimento do indivíduo⁷. As malformações capilares podem afetar vários órgãos, como o coração, os pulmões, o fígado, os rins, os sistemas gastrointestinal e genitourinário e os ossos, levando ao comprometimento da homeostase local e sistêmica e, conseqüentemente, causando dor.

As malformações linfáticas e o risco de condições tromboembólicas, como flebite superficial e embolia pulmonar, estão presentes em 19% a 40% dos casos⁷, e podem apresentar condições dolorosas associadas. Distúrbios de coagulação limitados a áreas de ectasia vascular e vasos pélvicos dilatados, responsáveis pela estase venosa, também estão presentes, resultando em maior risco de trombose venosa profunda. Quando presente, a malformação linfática resulta em linfedema crônico e pode levar a infecções e úlceras recorrentes. A hipertrofia dos membros afetados se desenvolve principalmente no tecido subcutâneo e muscular, e sua evolução é imprevisível⁸. Esse crescimento excessivo gera um balanço compensatório da pelve e escoliose secundária, além de limitações funcionais e dor crônica, com prejuízo significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Estudos mostram que condições dolorosas podem estar presentes em cerca de 37% e podem afetar até 88% das pessoas com a doença^{3,9}. A fisiopatologia da dor na KTS ainda não está completamente elucidada. Entretanto, acredita-se que oito fatores principais sejam responsáveis pelo desenvolvimento da dor, a saber: celulite, tromboflebite, trombose venosa profunda, calcificação de malformações vasculares, crescimento de massas ósseas, malformações vasculares intraósseas, artrite e dor neuropática. Portanto, presume-se que sua fisiopatologia seja multifatorial⁹. Um relato de caso⁶ sugeriu que o tratamento da dor deve ser multimodal, com o objetivo de controlar a dor neuropática e nociceptiva, com tratamentos não invasivos, usando fármacos e bloqueios anestésicos, sendo assim superior às abordagens cirúrgicas para lesões vasculares e massas ósseas.

No caso relatado, os achados sugeriram dor multifatorial, com suspeita de componente neuropático lombar, associado a um processo inflamatório resultante da doença subjacente. Portanto, foi realizado um tratamento multimodal usando quatro classes de fármacos: analgésicos simples, gabapentinoides, antidepressivos e opioides. A terapia multimodal foi estabelecida como uma abordagem eficaz no controle da dor em pediatria, integrando o uso de vários fármacos com mecanismos de ação complementares e intervenções não farmacológicas para potencializar o alívio da dor e reduzir os efeitos adversos associados ao uso isolado de uma única classe de analgésicos^{10,11}.

A metadona é um agonista opioide que também atua nos receptores NMDA, promovendo a inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina e desempenhando um papel no contexto da dor neuropática¹². O quadro clínico da intoxicação por opioides inclui um espectro de sinais e sintomas que podem ser fatais, incluindo insuficiência respiratória aguda, que pode ser grave e até fatal¹³. A necessidade de aumentos progressivos de opioides em casos dramáticos de dor como esse pode ocorrer devido ao desenvolvimento de tolerância ou à evolução da doença subjacente. No presente caso, a dose de metadona era alta considerando a idade e o peso da criança e, quando foi convertida para uma via intravenosa, não houve ajuste

da equivalência da via oral para a via intravenosa. Os efeitos adversos associados ao uso de opioides devem levar à reconsideração de seu uso em pacientes que sofrem de dor não relacionada ao câncer.

Estudos envolvendo dor crônica e o uso de cateteres peridurais para o controle da dor em pacientes pediátricos com KTS são escassos. A maioria desses artigos envolve pacientes pós-cirúrgicos, cujo controle da dor aguda é necessário. Esses estudos demonstraram alívio da dor com analgesia realizada por meio de infusão contínua, via peridural¹⁴. Recentemente, tem havido um interesse crescente no uso da cetamina em pediatria. Ela é um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e age reduzindo as vias excitatórias¹⁴. Seu uso em pediatria tem sido amplamente aceito devido ao seu perfil de segurança e eficácia favoráveis^{16,17} e deve ser considerado no contexto da dor crônica de difícil controle e dos cuidados paliativos pediátricos¹⁷⁻¹⁹.

Embora a *cannabis* tenha sido usada para analgesia desde a antiguidade, seu uso clínico diminuiu significativamente nas primeiras décadas do século XX devido a lacunas no conhecimento científico, abuso recreativo e efeitos adversos¹⁹. A identificação da estrutura química dos componentes da *cannabis* e o isolamento de constituintes puros foram associados a um aumento significativo do interesse científico na planta desde 1965²⁰. A classificação do delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) como o principal componente psicoativo e o subsequente isolamento dos receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2) levaram a uma explosão de estudos na década de 1990, com a identificação de um sistema canabinoide endógeno no cérebro²⁰. O sistema endocanabinoide (ECS) consiste em canabinoides endógenos (endocanabinoides - eCBs), receptores de canabinoides, enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos eCBs e todos os genes relacionados a eles¹⁹.

A *cannabis* contém vários compostos, incluindo terpenos, flavonoides e centenas de compostos exclusivos chamados fitocanabinoides. Os dois principais fitocanabinoides são o canabidiol (CBD) e o THC²¹. Os canabinoides interagem com os receptores CB1 e CB2, que estão ligados a proteínas G inibitórias e têm expressão significativa no sistema nervoso. Os canabinoides atuam nos receptores CB1 e CB2 melhorando o humor, a ansiedade, a função imunológica e diminuindo inflamações²¹. Eles exercem efeitos antinociceptivos tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. O primeiro receptor está presente, em maior quantidade, no cérebro e na periferia. Presume-se que o CB1 atue como modulador da excitabilidade excessiva dos neurônios, tendo como alvo vários neurotransmissores, como a norepinefrina, a serotonina, a dopamina, o GABA, o glutamato e a acetilcolina. Os receptores CB2 são mais representativos nos sistemas hematopoietico e imunológico, atuando principalmente na modulação de mensageiros químicos do sistema imunológico²².

O THC e o CBD são os dois canabinoides mais estudados e conhecidos. O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, enquanto o CBD tem baixa afinidade por esses receptores e apresenta benefícios anti-inflamatórios e antiespasmódicos²¹. Apesar das recentes evidências de sua eficácia no tratamento da dor em adultos, as pesquisas em crianças e adolescentes ainda são limitadas. Atualmente, na pediatria, apenas o CBD puro tem uma indicação específica para epilepsia refratária²⁴. Portanto, a prescrição de *cannabis* medicinal para crianças e adolescentes requer cautela²⁴.

Um estudo avaliou e acompanhou seis pacientes em cuidados paliativos por um ano, que tinham dor crônica refratária às terapias convencionais. Esses pacientes receberam canabinoides para o controle da dor e apresentaram resultados conflitantes²². Os autores recomendaram o uso cuidadoso e a titulação da dose para atingir com segurança a faixa terapêutica²². Outro estudo demonstrou melhora nos índices de dor em uma amostra de 21 crianças e sugeriu que a *cannabis* pode ser usada de forma compassiva, como adjuvante no tratamento analgésico, em crianças com dor crônica resistente²⁶.

Apesar dos resultados promissores, a farmacocinética do CBD e do THC em crianças ainda é pouco compreendida. A variabilidade interindividual na exposição a essas substâncias é alta, e fatores como idade, peso e maturação enzimática influenciam significativamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção do fármaco²¹. Outra questão que merece debate diz respeito aos impactos de longo prazo dos canabinoides nas crianças. Pesquisas anteriores indicaram riscos como a diminuição da capacidade de concentração, dependência, declínio cognitivo e esquizofrenia. No entanto, esses estudos foram baseados principalmente na observação de usuários recreativos de *cannabis* ao longo do tempo^{21,24}. O risco é particularmente alto entre aqueles que começaram a usar *cannabis* em idade precoce e na presença de outros fatores de risco, como histórico familiar de esquizofrenia e consumo concomitante de álcool e tabaco^{22,24}.

O interesse público em tratamentos à base de *cannabis* está aumentando, especialmente em relação a doenças que apresentam demandas ainda não atendidas, como a dor crônica. Um dos fatores responsáveis pelo limitado arsenal científico é a heterogeneidade no tratamento, dadas as diferentes formulações disponíveis e a falta de acompanhamento de longo prazo dos pacientes. É essencial compartilhar avanços, melhorias e lições aprendidas com a comunidade científica. Os canabinoides, ao atuarem nos receptores CB1, promovem principalmente a inibição da percepção da dor, o que é particularmente útil no tratamento da dor crônica. Por outro lado, a estimulação dos receptores CB2 está ligada ao efeito anti-inflamatório.

CONCLUSÃO

A dor pode afetar até 88% dos pacientes com KTS, causando sérias consequências para a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos. Para que o tratamento analgésico desses pacientes seja mais eficaz, o primeiro passo é reconhecer as fontes de dor e, em seguida, desenvolver uma estratégia de tratamento multimodal e individualizada, sendo a *cannabis* uma opção a ser considerada nos casos em que outras terapias disponíveis falharam. No entanto, são necessários mais estudos para melhorar o controle da dor com a *cannabis* na população pediátrica.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Michelle dos Santos Severino Costa

Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Revisão e Edição

Caroline Carvalho Mageste

Coleta de Dados, Investigação, Redação - Preparação do Original

Flavio Henrique Esteves Guedes

Coleta de Dados, Investigação, Redação - Preparação do Original

Leticia Pontes Reis

Coleta de Dados, Investigação, Redação - Preparação do Original

Luisa Hermetrio Lazzarini

Coleta de Dados, Investigação, Redação - Preparação do Original

Ariel de Freitas Quintão Américo

Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Supervisão

REFERÊNCIAS

1. <https://www.issva.org/classification> [Internet]. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies.
2. Sharma D, Lamba S, Pandita A, Shastri S. Klippel–Trénaunay Syndrome – a very rare and interesting syndrome. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:1-4
3. Obara P, McCool J, Kalva SP, Majdalany BS, Collins JD, Eldrup-Jorgensen J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Clinically Suspected Vascular Malformation of the Extremities. *J Am Col Radiol*. 2019;16(11):S340-7.
4. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):541-64.
5. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P. Klippel-Trénaunay Syndrome: Spectrum and Management. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(1):28-36.
6. Dispenza K. Severe Pain Related to Klippel-Trénaunay-Weber syndrome: a case study. *Pain Manag Nurs*. 2011;12(2):112-4.
7. Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay Syndrome: a review. *Pediatrics*. 2005;115(3):744-9.
8. Samimi M, Lorette G. Syndrome de Klippel-Trenaunay. *Presse Med*. 2010;39(4):487-94.
9. Asghar F, Aqeel R, Farooque U, Haq A, Taimur M. Presentation and management of Klippel-Trenaunay Syndrome: a review of available data. *Cureus*. 2020;12(5):e8023.
10. Bakır M, Rumeli Ş, Pire A. Multimodal analgesia in pediatric cancer pain management: a retrospective single-center study. *Cureus*. 2023;15(9):e45223
11. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth*. 2006;20(4):335-40.
12. De Rosa F, Giannatiempo B, Charlier B, Coglianese A, Mensitieri F, Gaudino G, Cozzolino A, Filippelli A, Piazza O, Dal Piaz F, Izzo V. Pharmacological treatments and therapeutic drug monitoring in patients with chronic pain. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2088.
13. Yaster M, McNaull PP, Davis PJ. The opioid epidemic in pediatrics: a 2020 update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):327-34.
14. Mion G. History of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):571-5.
15. Di Mascio A, Bossini B, Barbi E, Benini F, Cozzi G. Use of ketamine by paediatricians in Italian paediatric emergency departments: a missed opportunity? *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):587-91.
16. Splinter W. Novel approaches for treating pain in children. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(2):11.
17. Courade M, Bertrand A, Guerrini-Rousseau L, Pagnier A, Levy D, Lervat C, Cojean N, Ribault A, Dugue S, Thouvenin S, Piguot C, Schmitt C, Marec-Berard P. Low-dose ketamine adjuvant treatment for refractory pain in children, adolescents and young adults with cancer: a pilot study. *BMJ Support Palliat Care*. 2022;12(e5):e656-e663.
18. Guerrero-Alba R, Barragán-Iglesias P, González-Hernández A, Valdez-Morales EE, Granados-Soto V, Condés-Lara M, Rodríguez MG, Marichal-Cancino BA. Some Prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol*. 2019;9:1496.
19. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiqui*. 2006;28(2):153-7.
20. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Br J Med Biol Res*. 2006;39(4):421-9.
21. Qian L, Beers JL, Jackson KD, Zhou Z. CBD and THC in special populations: pharmacokinetics and drug–drug interactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):484.
22. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(10):50.
23. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1):e0003.
24. Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(3):176-85.
25. Divisic A, Avagnina I, De Tommasi V, Santini A, Brogelli L, Giacomelli L, Benini F. The use of medical cannabis in pediatric palliative care: a case series. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):229.
26. Doherty M, Power L, Attala M, Vadeboncoeur C. Use of oral cannabis extracts in the pediatric palliative care setting: A retrospective chart review. *Palliat Med*. 2020;34(3):435-7.