

**Hospital Sírio-Libanês**  
**Instituto de Ensino e Pesquisa**

**Estudo de Fase III para Avaliação da capacidade analgésica  
do Extrato de Canabidiol/ Delta-9-tetra-hidrocanabinol em  
pacientes portadores de Dor Neuropática Crônica refratária**

**Pesquisador Executante**

Antônio Santos de Araújo Junior

Arnaldo Salvestrini Júnior

**Co-pesquisadores**

Prof. Dr. João Valverde

Prof. Dr. Daniel Ciampi

Prof. Dr. Guilherme Alves Lepski

Guilherme Sciascia do Olival

São Paulo,  
Outubro de 2017

## **Introdução**

A dor crônica é uma condição debilitante, de alta morbidade e difícil tratamento, e que impacta sobremaneira a qualidade de vida dos portadores. Atualmente o tratamento medicamentoso é de eficácia moderada, sendo que muitos deles apresentam efeitos adversos inaceitáveis, enquanto outros induzem tolerância considerável quando usados em longo prazo, levando uma parcela de pacientes à dependência farmacológica.

Naqueles pacientes portadores de dores crônicas que apresentem sintomas de dor potencializada pelo estímulo tátil (alodínia) ou doloroso (hiperalgesia), com antecedente de alguma doença do sistema nervoso, deve-se sempre suspeitar da origem neuropática da dor.

### *Dor neuropática*

A dor neuropática é definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain) como uma "dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso"<sup>1</sup>. Ela representa um importante tópico de saúde pública, tendo em vista sua intensidade incapacitante e ainda sua tendência à cronicidade.

Pode ser causada tanto por lesões no sistema nervoso central (SNC), tais como as dores após acidente isquêmico encefálico (síndrome de dor talâmica) ou associadas a doenças desmielinizantes (esclerose múltipla) ou doenças da medula espinhal (mielite transversa); assim como por lesões no sistema nervoso periférico (SNP), tais como polineuropatia diabética,

neuropatia pós-infecção herpética ou dores radiculares após cirurgia de coluna (síndrome pós-laminectomia) <sup>1,2</sup>.

As dores neuropáticas podem ocorrer por lesão nervosa traumática iatrogênica como nas transecções do nervo intercostal braquial nas cirurgias de mama, ou mesmo em decorrência de fibrose de raiz nervosa por manipulação durante cirurgias de coluna <sup>2</sup>.

Sabe-se que 50% dos diabéticos irão desenvolver uma neuropatia durante o curso de sua doença, no entanto apenas 10% destes irão apresentar comensurativo disestésico ou doloroso, secundários à polineuropatia desmielinizante axonal motora e sensitiva própria do acometimento do SNP pelo diabetes <sup>2,3</sup>.

### *Epidemiologia*

A prevalência estimada da dor neuropática é de 2 à 3% da população (o que resulta em cerca de 3,8 milhões à 5,7 milhões de brasileiros acometidos), no entanto esta taxa vem crescendo tendo em vista o envelhecimento da população, o que aumenta muito as chances de se desenvolver neuropatia pós-herpética, ou mesmo pelos hábitos de vida sedentários, com aumento da taxa de obesidade (cerca de 10% dos brasileiros são obesos) e por consequente de diabetes.

### *Fisiopatologia da dor e mecanismos de nocicepção*

A dor neuropática resulta de uma disfunção prévia do sistema sensorial, muitas vezes reforçada por mecanismos de sensibilização central e ainda neuroplasticidade, que levam a um curto-circuito do sistema analgésico

central e potencialização da nocicepção. O seu tratamento efetivo requer a reversibilidade da disfunção sensorial e depende do tempo entre a intervenção e a manifestação da doença. Novas terapias medicamentosas devem focar mais na reversibilidade do processo álgico do que apenas no alívio da dor. Outrossim como o decorrer da doença causa mudanças estruturais irreversíveis na atividade neuronal, o tempo da intervenção, de acordo com o início dos sintomas, é fundamental para o sucesso do tratamento <sup>4</sup>.

Existem diversas etiologias para o desencadeamento da dor neuropática (traumática, pós-infecção viral, distúrbios metabólicos, lesões cirúrgicas iatrogênicas), que resultam em lesão nervosa, e que posteriormente, por um mecanismo de "sprouting" e excessiva despolarização da estrutura neural lesada, levam à hipersensibilização. A hipersensibilização por sua vez resulta na plasticidade de vias glutamérgicas e GABAérgicas que potencializam os estímulos nociceptivos antes inócuos a ponto de desencadearem dor (alodínia e hiperalgesia) <sup>4-9</sup>.

#### *Mecanismos celulares e moleculares da dor neuropática*

A amplificação do estímulo doloroso advindo do tecido nervoso lesado associado ao processo de neuro-inflamação envolve múltiplos mecanismos celulares e moleculares, que contribuem para perpetuação da percepção dolorosa <sup>9</sup>.

Na sequência da lesão tissular, há uma resposta inflamatória com liberação de mediadores inflamatórios (citoquinas, interleucinas, fator de necrose tumoral) que sensibilizam receptores nas terminações sinápticas

terminais dos nervos periféricos. Estes receptores por sua vez ativam a cascata de sinalização intraplasmática da Proteína C quinase, que ativa outros receptores de membrana e induz a transcrição gênica<sup>9</sup>. Este processo de sensibilização periférica pode levar à sensibilização central por mudanças funcionais e histológicas das fibras aferentes no corno posterior da medula espinhal. No caso da dor neuropática, há ainda um fenômeno adicional caracterizado pela hiper-excitabilidade neuronal com disparo irregular e ainda o "sprouting" simpático dos corpos celulares dos neurônios aferentes no gânglio posterior da raiz dorsal, o que contribui com a dor simpático-mediada<sup>9,10</sup>.

A lesão nervosa periférica causa ainda ativação glutamatergica por receptores NMDA, ativação glial e hipertrofia da medula espinhal<sup>9</sup>. Por conseguinte a ativação da micróglia com a liberação de citocinas pró-inflamatórias exacerbam a transmissão nociceptiva e perpetuam a hipersensibilização.

Ao fenômeno da sensibilização periférica dos nociceptores das fibras sensitivas aferentes por cascata pró-inflamatória é associado o fenômeno de descargas elétricas repetidas e intensas, com a geração de potenciais de ação dependentes de canais de sódio e cálcio. A redução do limiar de disparo dos neurônios nociceptores facilita o surgimento do fenômeno de alodínia e hiperalgesia, e consequente sensibilização central por aumento da excitabilidade cortical<sup>9</sup>.

Enquanto o fenômeno de sensibilização periférica e central são fundamentais na dor crônica, a sensibilização central é mais predominante na dor neuropática. De fato não apenas os neurônios são envolvidos no

processo de sensibilização central, assim como células gliais e mesmo células inflamatórias como os mastócitos estão envolvidos na sensibilização central. Esse fato corrobora a observação clínica de que as dores estabelecidas de padrão neuropático são mais difíceis de tratar do que as dores agudas, tendo em vista múltiplos mecanismos que perpetuam a sensibilização da dor neuropática.

A sensibilização central leva à expansão da circuitaria do corno posterior da medula espinhal, com redução da inibição central e aumento exponencial da atividade neuronal do corno posterior. A hiperexcitabilidade dessa circuitaria do corno posterior leva a pequenos "curtos-circuitos" com neurônios sensitivos de fibras A-beta, e ao fenômeno conhecido como "wind-up", onde a resposta destes neurônios é exagerada mesmo com estímulos nociceptivos fisiológicos, o que explica eletrofisiologicamente o fenômeno da hiperalgesia secundária <sup>9</sup>.

Em resumo, a sensibilização do sistema nervoso em resposta à dor neuropática e crônica, levando a mudanças estruturais neuronais, sinápticas, e na potencialização ("up-regulation") de receptores, neurotransmissores e canais iônicos, também conhecida como neuroplasticidade, causa um desbalanço dos sistemas excitatórios sobre os inibitórios resultando no incremento da dor – Figura 1.

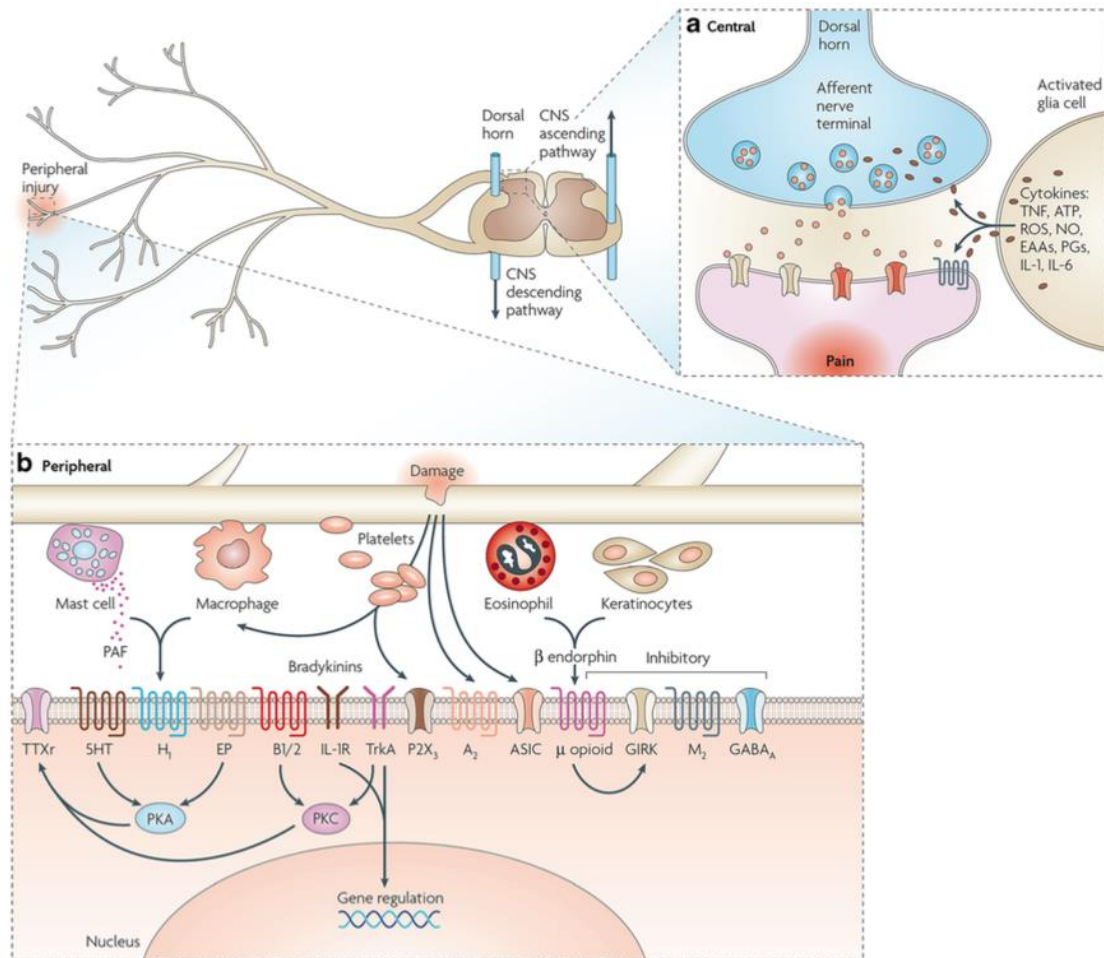


Figura 1: Mecanismos neuroquímicos de sensibilização central (a) e periférica (b) associados com a fisiopatologia da dor inflamatória, neuropática e crônica. **a** Na sequência da lesão periférica, ocorre uma modulação da transmissão sináptica dos neurônios sensitivos do corno posterior da medula espinal através da liberação de aminoácidos excitatórios pré-sinápticos e posterior sensibilização por citocinas liberadas da micróglia ativada; **b** Na sequência da lesão nervosa periférica, células inflamatórias (mastócitos e macrófagos) liberam substâncias neuroquímicas que alteram a sensibilidade dos receptores e dos canais iônicos, que ativam toda uma cascata de sinalização extra- e intracelular mediada pela proteína C quinase, e que em última etapa ativam a transcrição do DNA, para reparo do dano tissular.

### *Fisiopatologia da dor de padrão inflamatório*

Em contraste com a dor neuropática, a dor inflamatória geralmente resolve com a cicatrização da lesão tissular. A lesão tissular leva à liberação de ácido aracdônico e mediadores inflamatórios, incluindo ciclo-oxigenase 2 (COX-2), fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e interleucinas (IL-1-beta e IL-6), que potencializam a transmissão do estímulo doloroso. As interleucinas por sua vez desencadeiam também a resposta sistêmica à inflamação, como por exemplo a febre. Em resposta aos eventos locais, potássio, prostraglandinas, bradicininas, ATP e outros mediadores de dano celular disparam os nociceptores que enviam impulsos nervosos através das fibras aferentes até o corpo neuronal no gânglio dorsal, que por sua vez transmite o impulso ao trato espino-talâmico, chegando até o tálamo e ao córtex sensitivo<sup>9</sup>.

Certamente, a dor de padrão inflamatório e a dor neuropática compartilham uma via comum inicial. No entanto o excesso de estímulo e a falha nos mecanismos de reparo celular levam à dor neuropática e à cronificação da doença (Figura 2).



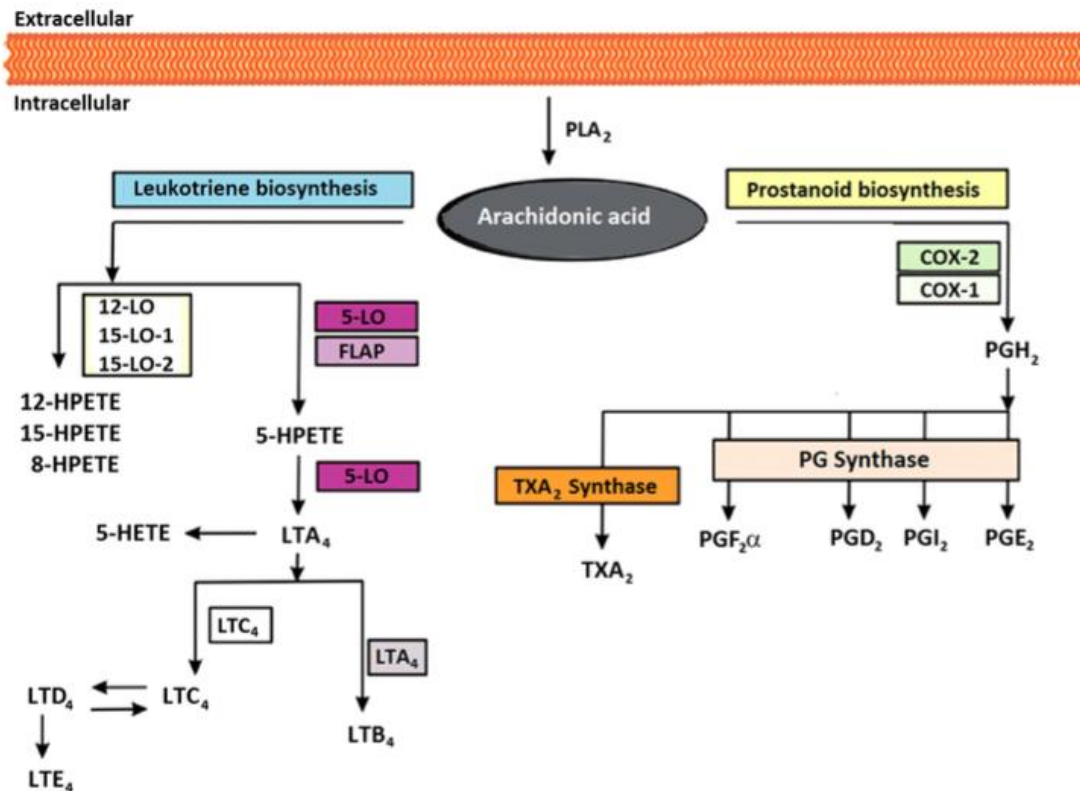


Figura 2: Diagrama da cascata do ácido aracídico e sua associação com a resposta inflamatória da dor. O ácido aracídico é liberado da membrana celular pela ação da enzima fosfolipase A2, e depois é convertido em lipo-oxigenase (LO), ciclo-oxigenase (COX) e citocromo P450 mono-oxigenase. Enzimas COX convertem o ácido aracídico em prostaglandina G2 e posteriormente em tromboxano A2.

### *Manifestação clínica da Sensibilização Central*

São manifestações da sensibilização central os mecanismos de alodínea (sensação dolorosa de um estímulo normalmente indolor, como o tato), hiperalgesia (sensibilidade exacerbada à estímulo normalmente doloroso, como digitopressão), aumento da área dolorosa (sensação de dor

que se estende além do território de inervação do dermatomo estimulado), e prolongamento da dor muito após o estímulo ter sido retirado (normalmente em queimação, formigamento ou dormência). Além dos mecanismos biológicos já elucidados previamente, que incluem uma desregulação dos sistemas ascendentes e descendentes sensitivos, com exacerbação dolorosa pela liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema imunológico (que no sistema nervoso central é representado pela micróglia), existem mecanismos não-biológicos de perpetuação da sensibilização central.

Vários distúrbios psiquiátricos, tais como ansiedade, depressão, pânico, estresse pós-traumático, além de outros fatores de origem psicossocial podem potencializar os mecanismos centrais de dor.

Experimentalmente, pacientes portadores de dor crônica associadas à sensibilização central (dentre eles portadores de fibromialgia, síndrome de fadiga crônica, síndrome de intestino irritável) vivenciam limiares de dor bem mais baixos para um mesmo estímulo (seja ele elétrico ou térmico) do que pessoas sem queixa algica. Outrossim mesmo pacientes portadores de síndromes dolorosas regionais, tais como lombalgia ou cervicalgia crônica, que mais tarde evoluem para Dor Crônica Difusa, também apresentam redução do limiar de dor.

### **Dor Crônica Neuropática**

A dor crônica é um importante tópico de saúde pública, e acomete cerca de 10% da população adulta. É em geral descrita como uma dor persistente por um período mínimo de 3 meses. A dor crônica é classificada em três categorias: dor por lesão de órgão ou tecido por determinada doença

(dor nociceptiva, por exemplo na osteoartrite), dor causada por lesão no sistema nervoso somatossensitivo (dor neuropática), e dor mista com características nociceptivas e neuropáticas.

Lesões em diferentes topografias tanto do sistema nervoso periférico quanto do sistema nervoso central podem levar à dor neuropática. Os pacientes geralmente apresentam percepções sensoriais paradoxais associadas à dor, muitas vezes combinadas com sensações reduzidas no local da lesão neural. A coexistência de hipersensibilidade associada à hiposensibilidade é muito comum em neurologia, no entanto, a dor como resposta sensitiva envolve não apenas mecanismos físicos, assim como psicológicos e emocionais.

A presença de respostas aberrantes sensitivas é crucial no diagnóstico da dor neuropática, enquanto os comemorativos da dor (intensidade, frequência, duração, sintomas associados) são fundamentais para se determinar as opções terapêuticas.

### *Diagnóstico*

Estudos recentes mostram que a lesão nervosa causa um dramático impacto no sistema nervoso, muitas vezes com a modulação em vários níveis de complexidade do sistema periférico até estruturas terciárias de centros de dor encefálico. Uma lesão de nervo periférico ou mesmo lesão do córtex somatossensitivo ocasionam uma área de déficit sensitivo em um território de inervação, ou dermatomo de sensibilidade. A falta de percepção de estímulos mecânicos ou vibratórios simula uma lesão de fibras aferentes rápidas de largo diâmetro (tipo A-beta) até o fascículo cordonal posterior, enquanto que

a falta de percepção dolorosa e térmica simulam uma lesão de fibras lentas finas (tipo C) que se estende até o fascículo lateral spino-talâmico <sup>5</sup>.

Estudos eletrofisiológicos com base em exames de eletroneuromiografia ajudam a distinguir quais segmentos do sistema nervoso estão acometidos, podendo justificar a origem da dor neuropática. Muitas vezes, apesar destes exames complementares, é difícil se distinguir se a dor crônica é causada pela lesão nervosa ou se a dor é concomitante com alguma lesão neurológica <sup>5</sup>.

Um fator determinante para se distinguir uma dor neuropática de uma dor nociceptiva é a qualidade das anormalidades somatossensitivas. Pacientes com dor neuropática invariavelmente apresentam sensações anormais ou hipersensibilidade na área acometida ou adjacente da lesão nervosa, chamados de sintomas positivos. Estes incluem desde parestesias (formigamentos, queimação), dores espontâneas sem qualquer estímulo, sensações de choque-elétrico e pontadas. Outrossim estes pacientes também apresentam dores evocadas por estímulos, dentre eles a alodínea e a hiperalgesia.

### *Alodínea*

Alodínea é definida como a dor causada em resposta à estímulo não-nociceptivo, como por exemplo estímulo tátil. Na prática clínica alodínea é avaliada pelo estímulo tátil sutil (alodínea dinâmica mecânica), geralmente com uso de uma gaze ou escova/ pincel.

Em investigação de dores evocadas em pacientes portadores de dor neuropática, num universo de 1236 pacientes, Maier et al. <sup>10</sup> observaram a

alodínea dinâmica mecânica em 20% do total de pacientes, em 49% dos pacientes com dor pós-herpética e em apenas 12% dos pacientes com polineuropatia diabética dolorosa.

### *Hiperalgisia*

A hiperalgisia foi primeiramente descrita em 1893, no entanto foi apenas em 1950 com o trabalho seminal de Hardy, Wolff e Goodell que se pôde distinguir duas entidades: a hiperalgisia primária (resposta exacerbada à dor por estímulo no local da lesão nervosa) e a hiperalgisia secundária (dor evocada por estímulo em território adjacente da lesão nervosa).

Para dores evocadas por estímulos térmicos, consagraram-se os termos hiperalgisia quente e hiperalgisia fria, na dependência da natureza dos estímulos. Maier et al.<sup>10</sup> relataram a presença de hiperalgisia quente em 25% dos pacientes com lesão nervosa pós-traumática, e de hiperalgisia fria em 21% dos pacientes com neuralgia pós-herpética. Ademais a hiperalgisia fria pôde ser identificada em 20% dos pacientes portadores de dor talâmica na casuística de Greenspan et al.<sup>11</sup>.

Já no que tange a hiperalgisia por pontada de agulha ("pin-prick"), ela foi encontrada em 29% do total de doentes investigados por Maier et al.<sup>10</sup>, enquanto em pacientes com polineuropatia diabética dolorosa em apenas 8,5% dos pacientes.

A hiperalgisia por agulha geralmente cursa com outro fenômeno conhecido como somação temporal. Na somação temporal ocorre a piora progressiva da dor após estímulos nociceptivos repetitivos, como múltiplas agulhadas.

Nesse contexto, o reconhecimento de fenômenos disestésicos nos pacientes portadores de dor crônica, que apresentem histórico de lesão nervosa, seja ela periférica ou central, deve aumentar a suspeição diagnóstica em favor da dor neuropática. Portanto uma boa coleta de informações com anamnese e antecedentes pessoais, sociais, familiares e patológicos, associada ao exame neurológico completo são fundamentais para o diagnóstico da dor neuropática.

### *Exame neurológico*

Uma avaliação de sensibilidade detalhada de pacientes com dor neuropática deve incluir os seguintes estímulos: tátil, doloroso com agulha, pressórico, térmico (gelado e quente), vibratório e somação temporal. As respostas são pontuadas em normal, reduzida ou aumentada. As respostas aos estímulos são então classificadas em alodínea ou hiperalgesia, e se dinâmicas ou estáticas. Respostas vibratórias são avaliadas pelo uso de diapasão. Quando presentes a alodínea e a hiperalgesia são quantificadas de acordo com a intensidade e com a extensão da área afetada, como demonstrado na Figura 3.

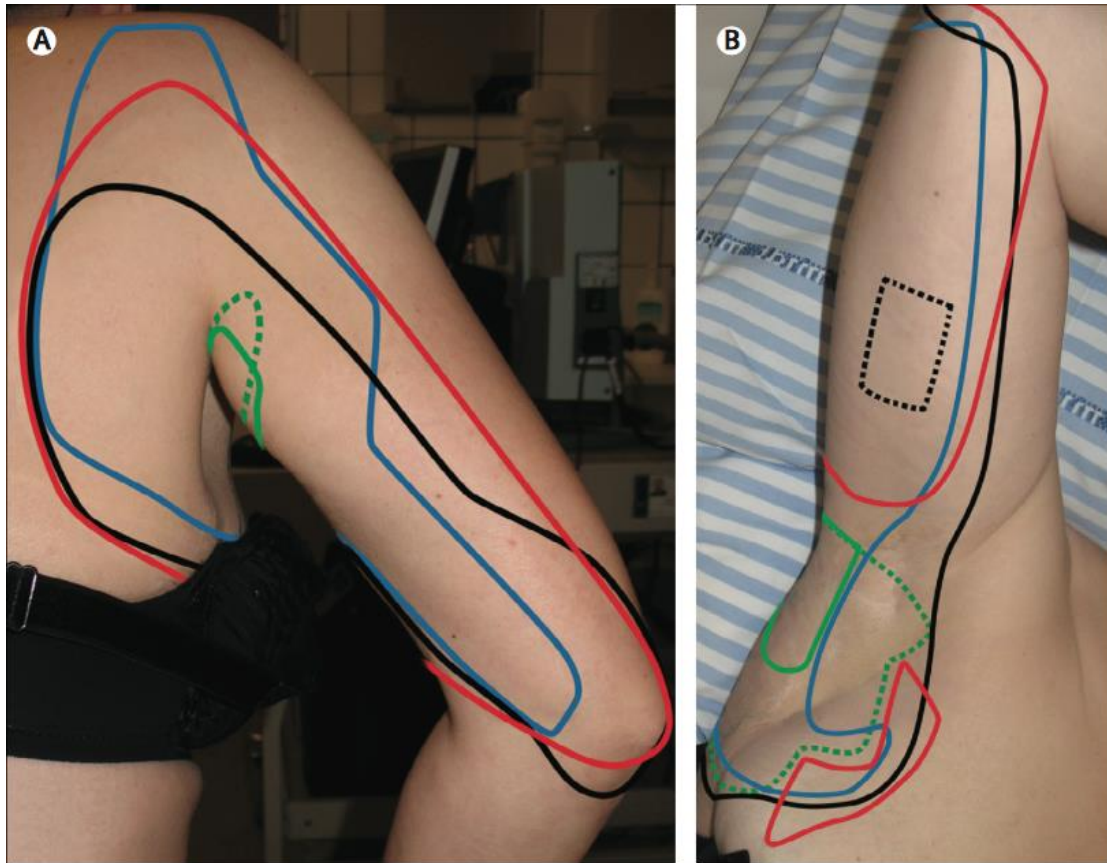


Figura 3: Exemplos de área de alodínea dinâmica mecânica (azul) e hiperalgesia (vermelho) em paciente com lesão de nervo intercostobraquial durante esvaziamento linfonodal por melanoma. Em verde, áreas de hipoestesia, e em preto, áreas de dor espontânea.

#### *Instrumentos de avaliação do impacto da Dor Neuropática*

A dor é uma experiência subjetiva descrita muitas vezes por sintomas distintos de pacientes a pacientes, ou mesmo de pacientes para médicos. Daí a necessidade de se mensurar e quantificar o impacto funcional da dor sobre a vida destes doentes, e sobre a qualidade de vida dele e de seus familiares.

Vários instrumentos validados para o português estão disponíveis sendo que os principais são: DN-4 e PainDetect – descritores da dor segundo as qualidades mais queixadas; WHOQoL-bref – escala de qualidade de vida simplificada; Escala de pensamento catastrófico sobre a Dor (B-PCS) – grau de impacto comportamental e emocional da dor; Escala de Beck – avaliação de transtornos de humor tanto para espectro depressivo quanto para ansiedade.

As qualidades de dor mais comuns descritas nestes instrumentos incluem desde dor em queimação, parestesias, dor aguda, hipersensibilidade mecânica e térmica, e dormência. Em geral estes testes são aplicados por não-especialistas e podem ser preenchidos pelos doentes, tendo em vista sua linguagem leiga. Outrossim estes testes podem ser usados para predição de resposta ao tratamento medicamentoso.

#### *Subgrupos clínicos da Dor Neuropática*

Todo tratamento da dor neuropática que antes se baseava na etiologia da doença, atualmente por uma tendência de publicações recentes se baseia na classificação fenotípica levando em consideração o perfil de sintomas sensitivos positivos. Segundo esta classificação, descrita primeiramente pelo German Network on Neuropathic Pain <sup>10</sup> (Grupo de estudo alemão da dor neuropática), existem 05 subgrupos de pacientes portadores de dor neuropática, conforme exemplificados na Figura 4.



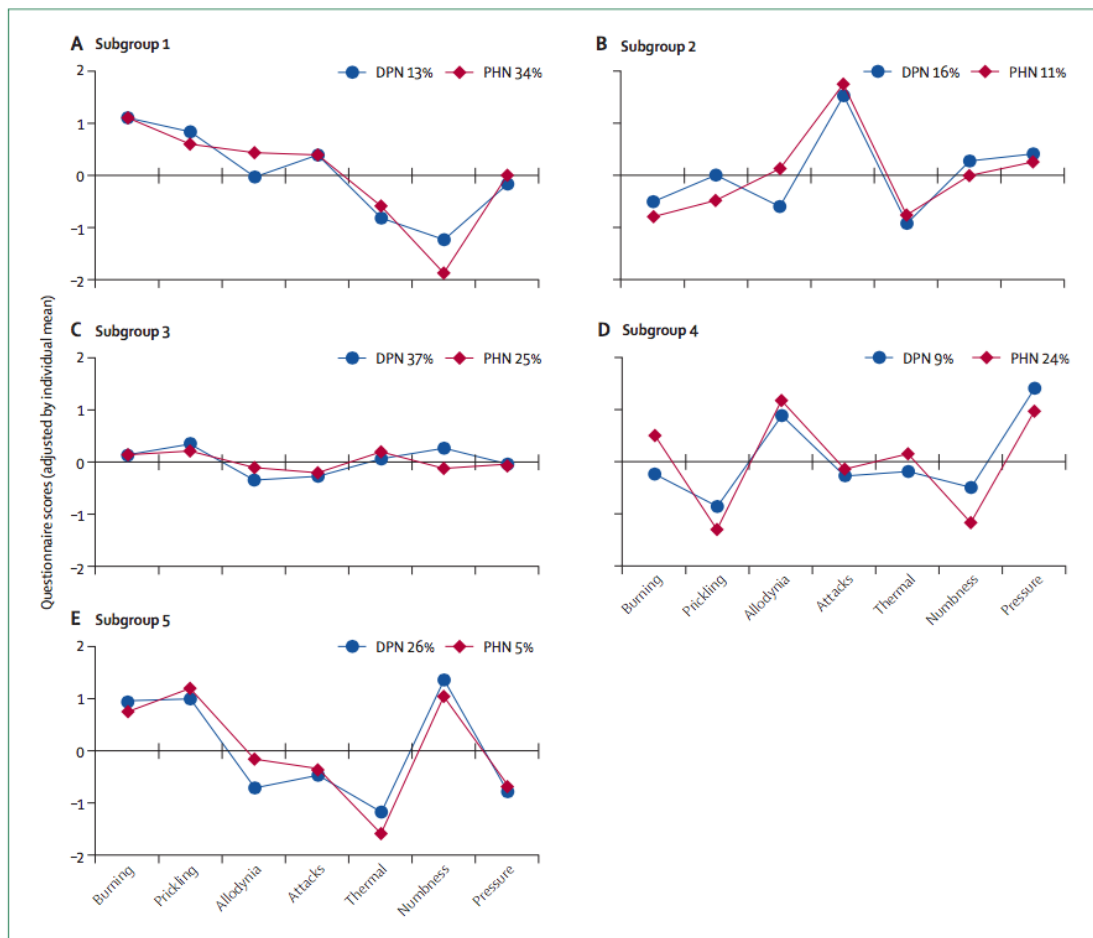


Figura 4: Subtipos clínicos de pacientes com dor neuropática, segundo fenótipo de sintomas sensitivos positivos, e segundo etiologia diabética e pós-herpética. **A** Predomínio de queimação sobre dormência; **B** Predomínio de ataques de dor aguda; **C** Sintomas que se distribuem por igual, sem predomínios sensitivos; **D** Predomínio alodínea e hipersensibilidade vibratória (dispaletesia); **E** Predomínio de dormência.

### Tratamento da Dor Neuropática

O tratamento da dor neuropática continua um desafio para a Medicina moderna, tendo em vista que boa parcela dos pacientes não experimentam alívio significativo da dor, a despeito de todo armamentário terapêutico. Em estudos clínicos randomizados, não mais que 50% dos pacientes obtêm

alívio significativo da dor, raramente completo <sup>5</sup>. Esta dificuldade é justificada pela heterogeneidade dos mecanismos de dor neuropática e frequentemente pela coexistência de aspectos psicológicos e emocionais relacionados à dor crônica.

Todo plano terapêutico depende em geral da aderência do paciente à medicação, o que depende sobremaneira do resultado analgésico da droga, das interações medicamentosas, das comorbidades associadas e dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento prolongado. Excesso de expectativa sobre o resultado analgésico costuma diminuir a aderência ao tratamento, sendo que, em estudos clínicos realísticos, redução da dor de 30% é um resultado clínico considerável <sup>5</sup>. Além do resultado analgésico, avaliação do sono e da qualidade de vida são parâmetros relevantes de avaliação. A coexistência de transtornos do humor, depressão e ansiedade, necessitam em geral de tratamento específico.

#### *Tratamento farmacológico da Dor Neuropática*

A terapêutica medicamentosa da dor neuropática deve ser escalonada, levando em consideração a melhor performance analgésica com o menor potencial colateral, e deve ser tolerável mesmo para pacientes idosos e portadores de várias comorbidades, público preferencial acometido pela dor neuropática. Em geral, antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção da serotonina, ligantes de cálcio, analgésicos opióides e lidocaína tópica são terapias eficazes para dor neuropática, comprovadas por estudos clínicos randomizados e por estudos de meta-análise. Informações

específicas sobre cada droga e seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico são fundamentais na decisão terapêutica.

Existem atualmente dois importantes "guidelines" com recomendações farmacológicas de tratamento para dor neuropática, um da *European Federation of Neurological Societies*<sup>2</sup> (Federação Européia de Sociedades Neurológicas), publicado em 2010 no *European Journal of Neurology*, e outro da *Canadian Pain Society*<sup>12</sup>, publicado em 2007 pela *Pain Research Management*. Outra publicação de impacto que apresenta recomendações de tratamento para dor neuropática vem de um grupo de pesquisadores liderados por médicos da Mayo Clinic<sup>3</sup> (*The Neuropathic Pain Special Interest Group of International Association for the Study of Pain*), publicado em 2010 no *Mayo Clinics Proceedings*.

Todas as terapias são escalonadas, desde tratamento de primeira até quarta escolha, levando-se em consideração potência analgésica e potenciais efeitos colaterais, baseados em análise de evidência científica. Um dado estatístico muito importante nesta análise é o NNT ("Number Needed to Treat"), que determina o impacto da terapêutica sobre a redução da dor. No tratamento da dor neuropática, NNT representa a média de pacientes que se precisa tratar para um deles se beneficiar da redução de 50% da dor<sup>12</sup>. Ou seja, quanto menor o NNT maior o impacto da medicação sobre a dor. A seguir vamos expor o impacto de cada grupo de medicações sobre a dor neuropática, e segundo as linhas de tratamento escalonadas pelos presentes "guidelines" internacionais.

## **Tratamentos de Primeira Escolha**

### *Antidepressivos tricíclicos*

Os tricíclicos estão no rol das medicações mais antigas para tratamento da dor neuropática, e não deixam de apresentar resultados impressionantes mesmo em ensaios clínicos randomizados e com braço placebo. Eles são eficazes para várias etiologias de dor neuropática, com exceção de etiologia pela infecção do vírus do HIV e nas neuropatias periféricas pós-quimioterapia. São também eficazes para tratamento da depressão, uma comorbidade frequente em pacientes portadores de dores crônicas, mas seus efeitos na dor neuropática vão muito além dos efeitos antidepressivos <sup>4</sup>.

Outrossim os tricíclicos são medicações de baixo custo e podem geralmente ser tomados uma vez ao dia, o que aumenta a aderência ao tratamento. No entanto apresenta efeitos colaterais comuns como boca seca, constipação intestinal, hipotensão ortostática, retenção urinária e cardiotoxicidade, seu efeito colateral mais temido. Recomenda-se cautela na prescrição de tricíclicos em pacientes portadores de doença isquêmica coronariana ou com distúrbios de condução ventricular, não se devendo exceder o limite de 100mg/dia <sup>4</sup>.

O NNP dos antidepressivos tricíclicos no tratamento da dor neuropática é de 2,5 <sup>12</sup>.

### *Inibidores da recaptação de Serotonina e Noradrenalina*

Duloxetina e Venlafaxina são exemplos de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina frequentemente usados no tratamento da dor neuropática. Em especial a duloxetina é muito eficaz no

tratamento da neuropatia dolorosa diabética, o que se comprova por múltiplos "trials", no entanto sua eficácia em outras etiologias de dor neuropática ainda é desconhecida. Normalmente a dose de 60 mg/ dia de duloxetina é suficiente e parece equivaler aos resultados da dose de 120mg/ dia. O seu efeito colateral mais frequente é náusea no início do tratamento, e não parece haver histórico significativo de cardiotoxicidade.

A venlafaxina por sua vez parece ser também eficaz na analgesia da neuropatia diabética, e em outras etiologias de neuropatias, com exceção da neuropatia pós-herpética. A dose diária eficaz está na janela terapêutica entre 150 e 225 mg/ dia. Seus efeitos colaterais incluem cardiotoxicidade, distúrbios de condução átrio-ventricular e aumento da pressão arterial sistêmica, além de "síndrome da descontinuação" mais severa quando da interrupção do tratamento <sup>4</sup>.

O NNP da duloxetina e da venlafaxina no tratamento da dor neuropática é de 5,2 e 4,6, respectivamente <sup>12</sup>.

#### *Ligantes do canal de Cálcio $\alpha_2\text{-}\delta$*

Gabapentina e Pregabalina são ligantes dos canais de Cálcio frequentemente usados no tratamento da dor neuropática, e com ação comprovada em várias etiologias da doença. Têm em geral poucos efeitos colaterais, mas que incluem certo grau de sedação e tontura dose-dependentes, e necessitam de ajuste de dose em pacientes renais crônicos.

A farmacocinética da gabapentina não é linear e a dose deve ser acrescida lentamente, por até 2 meses, até a dosagem ideal não excedendo 3.600 mg/ dia divididas em três tomadas.

Já a pregabalina tem sua cinética mais linear, devendo se começar com 150 mg/ dia divididas em duas ou três tomadas e depois aumentada até 600 mg/dia. Acréscimos além de 600 mg/dia costumam potencializar os efeitos colaterais. A pregabalina na dosagem de 300mg/dia, particularmente, apresenta efeito surpreendente em pacientes portadores de neuropatia diabética <sup>14,17</sup>.

O NNP da gabapentina e da pregabalina no tratamento da dor neuropática é de 4 e 4,2, respectivamente <sup>12</sup>.

## **Tratamentos de segunda escolha**

### *Lidocaína tópica*

A lidocaína tópica em emulsão a 5% tem demonstrado eficácia no tratamento da neuropatia pós-herpética e da alodínea devida a múltiplas etiologias da dor neuropática. Devido a sua ação local com pouca absorção sistêmica costuma ser um tratamento útil em pacientes idosos, com tolerabilidade muito boa e pouquíssimos efeitos adversos, mais de caráter dermatológico. O NNT da lidocaína tópica no manejo da dor neuropática é de 4,4 <sup>12</sup>.

### *Analgesicos opióides*

Os analgésicos opióides como o tramadol, a oxicodona e a morfina devem ser reservados quando do insucesso dos tratamentos de primeira escolha, com exceção de dor neuropática aguda, de dor neuropática oncológica, ou crises de exacerbação da dor.

### *Tramadol*

O tramadol é um agonista fraco do receptor- $\mu$  opióide e que também inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina. Ele provoca um alívio rápido da dor, no entanto sua potência analgésica fica aquém dos opióides fortes (oxicodona e morfina). O risco de abuso com tramadol é significativamente menor do que com opióides fortes.

Seu efeito colateral mais temido é a síndrome serotominérgica, quando em associação com outros antidepressivos, mas a titulação de dose reduz bastante esse risco, desde que iniciado com 50 mg/ dia e se aumente até o limite de 400 mg/ dia.

O NNT do tramadol no tratamento da dor neuropática é de aproximadamente 3,9<sup>12</sup>.

### *Oxicodona e morfina*

O uso de oxicodona ou morfina no tratamento da dor neuropática se compara em eficácia ao uso combinado de tricíclico com gabapentina, no entanto seus efeitos colaterais de longo prazo o impedem de servir como recomendação de primeira linha, dentre eles hipogonadismo, deficiência imunológica e drogadição. Seus efeitos colaterais mais comuns em curto prazo são constipação, náusea e sedação.

Estudos clínicos randomizados com uso de oxicodona no tratamento da dor neuropática de etiologia diabética mostraram redução em média de 20-30% da intensidade da dor, melhora na qualidade do sono e nas atividades de vida diária<sup>18</sup>. O NNT da oxicodona e da morfina no manejo da

dor neuropática é de aproximadamente 2,5<sup>12</sup>, equivalente ao da associação gabapentina com antidepressivo tricíclico.

### **Tratamentos de terceira escolha**

#### *Patch de capsaicina em alta concentração*

O uso da capsaicina tópica em altas concentrações foi eficaz em múltiplos "trials", principalmente em pacientes com neuropatia pós-herpética e por infecção do HIV. É um tratamento em geral seguro e bem aceito, com poucos efeitos colaterais, sendo os mais comuns aumento da dor logo após a aplicação do patch e reações locais como eritema.

Efeitos a longo prazo de tratamento ainda são objeto de estudo, mas levando-se em consideração a desnervação epidérmica promovida pela capsaicina, há sempre o risco de hipoestesia térmica no local de aplicação<sup>3</sup>.

#### *Inibidores da recaptção de Serotonina*

São exemplos de antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina usados no tratamento da dor neuropática a paroxetina, o citalopram e a fluoxetina, ainda que com efeitos modestos frente ao placebo. Ensaio clínicos randomizados recentes parecem favorecer o uso de escitalopram como terceira linha em dor neuropática, independente de sua ação antidepressiva<sup>3</sup>.



## **Tratamentos de Quarta escolha**

### *Metadona*

Metadona é um analgésico opióide forte sintético que tem potencial analgésico sobre a dor neuropática por suas propriedades antagonistas do receptores glutamaérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato). Ela apresenta uma biodisponibilidade oral excelente, com manutenção de efeito de pelo menos 8 horas. Sua meia-vida de excreção de 24-36 horas, a dificuldade de sua titulação, além do potencial aditivo da medicação, reservam-na como tratamento de quarta linha na dor neuropática <sup>3</sup>.

### *Canabinóides*

O uso de extratos da planta do gênero Cannabis como medicamento remontam há 5.000 anos, por relatos de médicos chineses, que a usavam como analgésico para tratar malária, dores reumáticas e dor do parto. No entanto apenas em 1839 que se descreveram seus efeitos anti-espasmódico, anti-convulsivante, antiemético e analgésico, o que a levou em 1845 a fazer parte do armamentário terapêutico de médicos americanos e ingleses <sup>13</sup>.

Mais de 170 anos se passaram desde de que os canabinóides foram catalogados como medicação, no entanto parte dos avanços científicos esperados para o embasamento de sua aplicação terapêutica foram ofuscados por políticas sociais repressivas frente ao seu uso recreativo, principalmente entre adolescentes.

## Uso de Canabinóides no Tratamento da dor neuropática

### *Farmacodinâmica*

Canabinóide é definido como um componente, seja ele endógeno ou exógeno, com ação sobre receptores canabinóides. Existem três tipos de canabinóides: fitocanabinóides, derivados da planta cannabis; endocanabinóides, componentes endógenos (anandamida e 2-aracdonilglicerol – 2AG); e canabinóides sintéticos (dronabinol e nabilona). Os fitocanabinóides primários incluem o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). O THC tem efeito principalmente psicoativo, enquanto que o CBD tem efeito principalmente sedativo e minimamente psicoativo <sup>13</sup>.

Existem dois receptores primários canabinóides: CB1 e CB2. Eles fazem parte do subtipo de receptores de Proteína G, com sinalização intracitoplasmática complexa, mediada negativamente pela adenilato ciclase (c-AMP) e positivamente pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). CB1 é abundante no cérebro e em uma variedade de tecidos periféricos, enquanto CB2 são eminentemente expressos no sistema hematopoiético e no sistema imunológico. Estes dois receptores juntamente com os endocanabinóides (anadamida e 2AG) compõem o sistema endocanabinóide <sup>13</sup>.

Acredita-se que o receptor CB1 funcione para manutenção de homeostase sináptica, inibindo a excitabilidade neuronal. Há evidências científicas que comprovam sua efetividade na inibição de vias acetilcolinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, GABAérgicas e glutamaérgicas. O sistema endocanabinóide atua na modulação de

mensageiros retrógrados pré-sinápticos CB1, que regulam a liberação de glutamato e GABA. Por sua vez os receptores CB2 atuam na modulação de mensageiros químicos do sistema imunológico, tais como citocinas e fatores de migração das células imunes.

Além de sua ação receptor-específico, os canabinóides interagem com receptores opióides *kappa* e *delta*, levando igualmente à depressão psicomotora, hipotensão, hipotermia e anti-nocicepção. Outrossim estudos comprovam a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina com o uso de THC, e mesmo a modulação da liberação de endorfinas, como encefalinas e dinorfinas, com uso de canabinóides.

### *Farmacocinética*

A planta *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* contêm em média 60 componentes canabinóides, sendo que o THC responde pelo seu principal efeito psicoativo. O THC tem meia-vida de distribuição de cerca de 30 min, e de eliminação de cerca de 30 horas, devido principalmente sua alta lipossolubilidade. CBD por sua vez tem também alta lipossolubilidade, no entanto sua meia vida é bem mais curta, cerca de 9 horas.

A biodisponibilidade do THC via oral é em torno de 5-20%, no entanto este dado depende muito de variações importantes na degradação gástrica e no efeito de primeira-passagem pelo fígado. A biodisponibilidade do CBD oral é em torno de 13-19%. Sua administração via spray sublingual mantém as mesmas características farmacocinéticas da administração via oral <sup>13</sup>.

### *Efeitos clínicos dos canabinóides*

Os efeitos sistêmicos relacionados ao uso do THC, independente de sua via de administração, são elevação do batimento cardíaco (em média 19 batimentos/min de acréscimo), uma sensação de bem-estar ("high"), uma piora da atenção e da coordenação motora.

Os efeitos dos canabinóides variam bastante em diferentes populações, por exemplo mulheres com altos níveis de estrógeno são mais sensíveis aos efeitos dos canabinóides com relação ao controle da dor, comportamento e prazer. Interações medicamentosas principalmente com o uso concomitante de medicações sedativas (benzodiazepínicos, opióides) podem comprometer o nível de consciência dos pacientes <sup>13</sup>.

Assim como naqueles pacientes portadores de doenças cardíacas, o acréscimo na frequência cardíaca pode aumentar o risco de evento cardiovascular.

Impactos do uso crônico de canabinóides sobre a capacidade cognitiva dos pacientes ainda é objeto de estudos. Uma revisão de 2010 com inclusão de mais de 40 artigos relatou que 55% destes correlacionava o uso crônico de *cannabis* com baixa performance cognitiva, no entanto estudo de meta-análise não conseguiu provar essa associação. Haveria sim pequenos prejuízos no aprendizado e na evocação das memórias, mas sem repercussão funcional nas atividades de vida diária destes pacientes <sup>13</sup>.

Já o efeito da *cannabis* sobre o cérebro em desenvolvimento de adolescentes ainda é motivo de controvérsia na comunidade científica e de intenso debate entre especialistas. Avaliações neuropsicológicas revelaram que o uso por adolescentes (menores de 18 anos) trazem um prejuízo

cognitivo com redução do QI e das funções executivas, quando comparados com usuários adultos. No entanto nenhum destes trabalhos demonstrou força estatística e, ademais, quando excluídos fatores socioeconômicos confundidores, não se comprovou esta associação.

Estudos recentes com exames de ressonância magnética de última geração revelaram que o uso de álcool na população de jovens entre 16-20 anos é mais prejudicial que o uso de *cannabis*, havendo redução da substância branca na população exposta ao alcoolismo.

### **Papel dos canabinóides no tratamento da Dor neuropática**

Em Janeiro de 1997 o Departamento de controle de entorpecentes da Casa Branca (White House Office of National Drug Control) solicitou ao Instituto Americano de Saúde (NIH – National Institute of Health) um parecer sobre o uso medicinal da *cannabis*, com embasamento científico para definições de políticas públicas de saúde.

Seguindo na mesma linha a Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) em 2016 avaliou a efetividade analgésica de sprays bucais de canabinóides no tratamento de dor oncológica e dor neuropática.

Os resultados baseados em evidência científica disponível e embasados pelos dois institutos de saúde, americano e canadense, são expostos a seguir.

## *Dor neuropática*

Vinte e um pacientes portadores de dor neuropática crônica (mais de 6 meses) tratados com *ácido ajulêmico canabinóide* (CT-3) apresentaram redução significativa da dor até 8 horas da administração da droga, com poucos efeitos colaterais, tais como boca seca e sedação leve <sup>13</sup>.

Um estudo clínico randomizado com 48 pacientes com dor neuropática crônica, secundária à avulsão de plexo braquial traumática, tratados com nabiximols (canabinóide sintético THC:CBD) vs THC apenas vs placebo, revelou redução nos escores de dor e melhoria na qualidade do sono, com pouquíssimos efeitos colaterais. Outrossim, grande parcela de doentes solicitou a manutenção do tratamento mesmo após o término do estudo.

Outro estudo com 20 pacientes, com múltiplas etiologias da dor neuropática (esclerose múltipla, mielopatia isquêmica e traumática, amputação de membro) tratados via sublingual com THC somente, THC:CBD, CBD somente vs placebo, revelou a superioridade analgésica da combinação THC:CBD. Outro estudo com 125 doentes com dor neuropática de origem periférica associada à alodínea ou hiperalgesia revelou que a combinação THC:CBD foi muito eficaz em relação ao placebo em termos de redução da dor, melhora da alodínea dinâmica e da hiperalgesia, e na qualidade de sono <sup>13-15</sup>.

Sabe-se por experimentação *in-vivo*, em modelos experimentais animais, que a combinação THC:CBD tem efeito sinérgico na analgesia, e confere redução maior da dor do que quando usados separadamente, THC e CBD.

Estudo de meta-análise recente, publicado em agosto de 2017, na revista médica *Pain Physician* <sup>16</sup>, com inclusão de 24 ensaios clínicos randomizados sob validação metodológica, num total de 1.334 pacientes, revelou a redução em média de 61% (-0.78 até -0.43,  $P < 0.0001$ ) da dor crônica, principalmente em pacientes portadores de dor neuropática, com uso de canabinóides, e mínimos efeitos colaterais geralmente relacionados com morbidades gastrointestinais.

## **Métodos**

Objetivo primário

Avaliar a capacidade analgésica do Extrato de Canabidiol/ Delta-9-tetra-hidrocanabinol (CBD/ THC) em pacientes portadores de Dor Neuropática Crônica refratária, segundo escalas DN-4, Inventário Breve de Dor e PainDetect

Objetivos secundários

- Avaliar a melhoria da alodínea mecânica dinâmica e da hiperalgesia com o uso do Extrato de CBD/ THC em pacientes portadores de Dor Neuropática Crônica, segundo escala DN-4
- Avaliar impacto da dor sobre espectro comportamental e emocional, segundo escala BPC-S
- Avaliar a melhoria da Qualidade de Vida , segundo escala WHOQoL-bref
- Avaliar a melhoria da qualidade de sono neste grupo de pacientes

- Avaliar a melhoria de Transtornos de Humor, segundo escala de Ansiedade e Depressão de Beck

## **Critérios de inclusão**

### *Diagnóstico*

Todos os pacientes maiores de 18 anos, portadores de dores crônicas (por mais de 6 meses), com antecedente de doença neurológica central ou periférica, que apresentem sequela sensitiva instalada e bem definida são definidos como potenciais portadores de dor de caráter neuropático, e são elegíveis para teste diagnóstico através do Questionário DN-4.

O questionário DN-4 se divide em duas partes. Uma primeira parte com entrevista do paciente, onde se pergunta a respeito das características da dor (queimação – 1 ponto, sensação de frio doloroso – 1 ponto, choque elétrico – 1 ponto) e sobre a presença de sintomas na área da dor (formigamento – 1 ponto, alfinetada e agulhada – 1 ponto, adormecimento – 1 ponto, coceira – 1 ponto). Uma segunda parte que consta do exame físico do paciente, realizado pelo médico pesquisador ou co-pesquisador, onde se avalia hipoestesia ao toque – 1 ponto, e hipoestesia à picada de agulha – 1 ponto. Por fim testa-se a presença de alodínea na área de dor com o uso de um pincel ou escova – 1 ponto. Num total de 10 pontos, se o paciente examinado obtém pontuação igual ou superior à 4 pontos, tem-se o diagnóstico de certeza da dor neuropática.

Portanto pacientes que se apresentem como potenciais portadores de dor neuropática e que obtém pontuação igual ou superior à 4 no Questionário DN-4 são elegíveis para o estudo.



### *Definição da refratariedade da dor neuropática*

Os pacientes portadores de dor neuropática elegíveis para o estudo devem também obedecer critérios de refratariedade da dor a ponto de serem incluídos em definitivo no projeto.

Segundo dados de revisão científica sistemática e "guidelines" de tratamento da dor neuropática, estes pacientes já devem ter sido submetidos à tratamentos de primeira linha e de segunda linha, por pelo menos 2 meses, com manutenção de pelo menos 80% da intensidade e frequência algica, para se definir a refratariedade da dor.

Tratamentos de primeira linha incluem o uso de um antidepressivo tricíclico com um ligante do canal de cálcio ou inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina (por exemplo, amitriptilina com gabapentina, ou nortriptilina com duloxetina). Tratamentos de segunda linha incluem o uso de um agente opióide (seja ele tramadol ou oxicodona ou morfina) e de lidocaína tópica – Vide Figura 5.

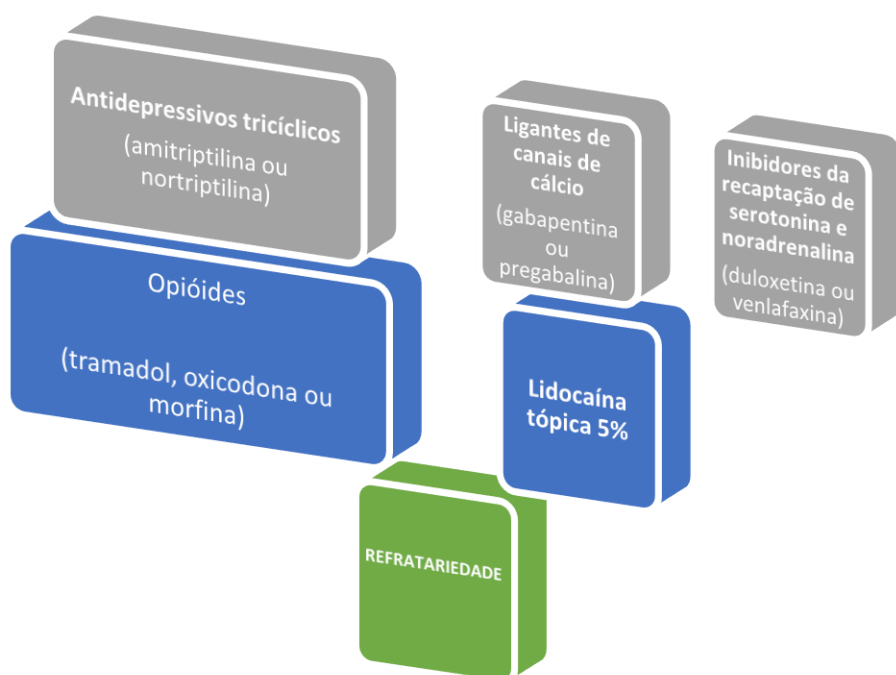


Figura 5: Critérios para se definir refratariedade do tratamento da dor neuropática. **Em cinza** tratamentos de primeira linha, antidepressivos tricíclicos com ligantes da canais de cálcio ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. **Em azul** tratamentos de segunda linha, usados na falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha, são eles opióides e lidocaína tópica 5%. Paciente sem resposta aos tratamentos de primeira linha e de segunda linha serão admitidos como refratários.

#### *Recrutamento de pacientes*

Os pacientes serão recrutados em quatro centros, no Centro de Dor Crônica do Hospital Sírio-Libanês, sob a chefia do Prof. Dr. João Valverde Filho; no Ambulatório de Dor Crônica e Dor Neuropática do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) , sob os cuidados do Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade; no

Ambulatório de Dor Crônica do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, aos cuidados do Prof. Dr. Guilherme Alves Lepski; e no Ambulatório de Dor Crônica Neuropática do Hospital Emílio Ribas, aos cuidados do Dr. Guilherme Sciascia do Olival.

#### *Termo de consentimento livre e esclarecido e Randomização*

Os pacientes que obedecerem os critérios de inclusão, e que se dispuserem a participar de livre e espontânea vontade deste projeto, deverão preencher e assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Anexo I, onde constam os riscos e benefícios da terapêutica.

Após esclarecidos os métodos e a programação da pesquisa para os doentes, e após estes terem preenchido o TCLE, parte-se para a randomização. A randomização aleatória será realizada por programa de computador e aplicativo "Randomizer for Clinical Trial", desenvolvido pela empresa *Medsharing*®, o qual será alimentado com dados a respeito do sexo do paciente, idade e etiologia da dor neuropática para randomização precisa de acordo com "baseline" em dois braços – placebo e cápsula com extrato de CBD/ THC.

#### *Sobre o tratamento farmacológico com extrato CBD/ THC ou placebo*

Aqueles pacientes randomizados para o grupo de intervenção com CBD/ THC, devem receber o tratamento para 1 mês com 01 frasco contendo 30 cápsulas de 25 mg extrato de CBD 7,5% / THC 0,9% - Medropharma GmbH (Heldwilerstrasse 13 – Kradolf – Suíça).

Após um mês, e na dependência da aceitação da medicação, levando-se em conta efeitos colaterais ou demais interações medicamentosas, o pesquisador deverá aumentar a dose para 100 mg de extrato de CBD 7,5%/ THC 0,9%, e deverá entregar ao paciente 01 frasco contendo 60 cápsulas de 100 mg de extrato de CBD 7,5%/ THC 0,9% - Medropharma GmbH.

Após dois meses, haverá o retorno do paciente, no qual novamente o pesquisador deverá aplicar as escalas de estudo (DN-4, Breve inventário da Dor, PainDetect, BPC-S, Beck e WHOQoL-bref), além de escalas de aderência ao tratamento (Teste de Morisky e Escala Visual de Adesão Farmacológica). Neste retorno o paciente receberá 01 frasco contendo 90 cápsulas de 100 mg de extrato CBD 7,5%/ THC 0,9% - Medropharma GmbH, garantindo medicação até o fim do período de estudo.

Por fim após 6 meses de tratamento (ou seja três meses do último retorno), haverá nova tomada de dados, com novo retorno do paciente e aplicação das escalas DN-4, breve inventário da dor, PainDetect, BPC-S, Beck, WHOQoL-bref, Teste de Morisky e Escala visual de adesão farmacológica.

Aqueles pacientes randomizados para o grupo placebo devem obedecer a mesma rotina dos pacientes do grupo intervenção. Eles deverão receber na primeira consulta 01 frasco contendo 30 cápsulas, deverão então retornar com 1 mês para então receber 01 frasco contendo 60 cápsulas, e novo retorno após 2 meses. Neste retorno deve-se proceder à aplicação das escalas habituais para a primeira tomada de dados. Após seis meses de tratamento haverá novo retorno com última coleta de dados e aplicação das escalas já citadas.

## **Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo analítico na forma de ensaio clínico duplo-cego randomizado. O trabalho será realizado no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, no período compreendido entre dezembro de 2017 até dezembro de 2018. O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e Bioética do Hospital Sírio-Libanês.

## **Desenho do estudo**

Estudo analítico clínico randomizado.

## **Análise Estatística**

Para uma amostra normal, será utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.0 for Windows (Prentice Hall, Chicago, EUA). O teste utilizado para verificar normalidade dos resultados dos inventários, escalas e testes cognitivos será Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov. Poderá também ser utilizado o teste t de Student não pareado para a comparação entre as médias e o teste Qui-Quadrado para comparação entre proporções. Para uma amostra não normal, serão utilizados testes não paramétricos de Wilcoxon e Mann-Whitney. As variáveis quantitativas serão representadas através de médias e desvios-padrão, e as qualitativas, através de frequências absolutas e relativas. Será adotado o nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ), conforme preconizado para ensaios biológicos.

## **Aspectos Éticos**

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e Bioética do Hospital Sírio-Libanês.

## **Referências**

1. Cannabinoid Buccal Spray for Chronic Non-Cancer or Neuropathic Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Sep 21.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14. doi: 10.4065/mcp.2009.0649.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace

M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.

5. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010 Aug;9(8):807-19.

6. Margolis JM, Prinicic N, Smith DM, Abraham L, Cappelleri JC, Shah SN, Park PW. Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims. *J Pain Res.* 2017 Feb 8;10:327-339.

7. Pickering G, Marcoux M, Chapiro S, David L, Rat P, Michel M, Bertrand I, Voute M, Wary B. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging.* 2016 Aug;33(8):575-83.

8. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014 Sep;13(9):924-35.

9. Taneja A, Della Pasqua O, Danhof M. Challenges in translational drug research in neuropathic and inflammatory pain: the prerequisites for a new paradigm. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Sep 11.

10. Maier C, Baron R, Toelle T, et al. Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; published online June 7. DOI: 10.1016/j.pain.2010.05.002.
11. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004; 109: 357–66.
12. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Cholkan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2007 Spring;12(1):13-21.
13. 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 Oct;19(10):50.
14. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic



neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2011 Apr;3(4):345-52, 352.e1-21.

15. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, Girbes EL, De Kooning M, Ickmans K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015 May-Jun;18(3):E333-46.

16. Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E755-E796.

17. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6:CD007938.

18. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 28;7:CD010692. doi: 10.1002/14651858.CD010692.pub3.

19. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012 Apr;12(4):276-85.