FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE – FPS

JOÃO ARTHUR DOMINGOS DE CARVALHO
MARIA EDUARDA FERREIRA CABRAL
SADY LUCAS FARIAS DE ARAÚJO FILHO

CONHECIMENTOS ATUAIS SOBRE O CANABIDIOL NO MANEJO DA DOR DO CÂNCER, O QUE SABEMOS DE CONCRETO: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Recife
2024

JOÃO ARTHUR DOMINGOS DE CARVALHO
MARIA EDUARDA FERREIRA CABRAL
SADY LUCAS FARIAS DE ARAÚJO FILHO

CONHECIMENTOS ATUAIS SOBRE O CANABIDIOL NO MANEJO DA DOR DO CÂNCER, O QUE SABEMOS DE CONCRETO: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) a ser apresentado no XV Congresso Estudantil da FPS-IMIP.

Linha de pesquisa: Controle dos sintomas, reabilitação e qualidade de vida e morte em cuidados paliativos.

Orientadora: Profª Dra. Mirella Rebello Bezerra

Co-orientadoras: Dra. Tainah Braga Camurça

Profª Ma. Ítala Morgânia Farias da Nóbrega

Profª Dra. Elisangela Chisthianne Barbosa da Silva Gomes

Recife
2024

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às nossas famílias, pela compreensão e pelo envolvimento emocional com nosso trabalho.

Agradecemos especialmente também à Tainah, pelas diversas conversas e finais de semanas tomados em responder dúvidas, e à doutora Mirela, pela paciência, pela escuta e pelo apoio.

RESUMO

Introdução: O câncer é uma doença complexa, multifatorial e pouco compreendida. Por esse motivo, suas linhas de tratamento curativo e paliativo ainda são, apesar de todos os esforços científicos nacionais e internacionais, insatisfatórios. Um dos grandes agravantes que permeia o manejo terapêutico atual dos pacientes oncológicos é a falta de métodos efetivos capazes de sanar as dores associadas à doença, e os médicos, muitas vezes, valem-se de fármacos opioides, os quais, em abordagem unimodal pode resultar em consumo excessivo de medicação analgésica de forma pouco efetiva, em vez de buscar por tratamentos multimodais mais toleráveis[4]. Nesse contexto, novas drogas vêm sendo pesquisadas e empregadas no tratamento sintomatológico do câncer, tendo elas o intuito de preencher essa lacuna existente na conduta atual, estando entre os protagonistas mais promissores os canabinoides. **Objetivo**: Elencar as informações mais relevantes na literatura científica mundial sobre o uso do canabidiol no tratamento da dor oncológica, a fim de dar suporte para futuras pesquisas sobre a qualidade dos achados. **Métodos**: Foi realizada uma revisão de escopo, do tipo descritiva, utilizando a metodologia JBI e PRISMA. Foram respeitados os 20 itens essenciais do checklist do PRISMA. O projeto baseou-se na estratégia PCC e pretendeu responder à pergunta: Como o canabidiol é usado no tratamento de dor oncológica? Esta revisão teve seu período de coleta em fevereiro de 2024, utilizando os bancos de dados *PubMed* e *BvSalud*. A estratégia central foi selecionar artigos publicados com design de pesquisa experimental, mais especificamente ensaios clínicos randomizados, utilizando-se as palavras selecionadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (*MeSH*), valendo-se também dos operadores booleanos "AND" e "OR" para traçar a estratégia de busca principal descrita na metodologia. Todos os artigos selecionados foram filtrados utilizando-se o aplicativo *Rayyan*, ferramenta que permitiu leitura em duplo-cego dos textos, bem como a remoção de duplicatas. As divergências foram solucionadas entre os autores e foram selecionados 3 artigos que se adequaram à pesquisa. **Resultados**: O presente estudo enfrentou certas limitações. Mesmo diante de uma área de pesquisas emergentes, a necessidade de mais pesquisas robustas é evidente, especialmente para avaliar o impacto a longo prazo dos canabinoides, padronizar suas formulações e dosagens, e melhorar a compreensão sobre seus efeitos em outros sintomas associados ao câncer.

Palavras-chave: canabinoides; cuidados paliativos; dor do câncer; manejo da dor; neoplasmas.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a complex, multifactorial and poorly understood disease. For this reason, its curative and palliative treatment lines are still, despite all national and international scientific efforts, unsatisfactory. One of the great aggravating factors that permeates the current therapeutic management of cancer patients is the lack of effective methods capable of relieving the pain associated with the disease, and doctors often times use opioid drugs, which, in a unimodal approach, can result in excessive intake of analgesic medication in an ineffective way, instead of searching for more tolerable multimodal treatments[4]. In this context, new drugs are now being researched and used in the treatment of cancer symptoms, with the aim of filling this current gap in the treatment options, with cannabinoids being among the most promising options. **Objective**: List the most relevant information in the global scientific literature on the use of cannabidiol in the treatment of cancer pain, as a mean to aid future research about the quality of the findings. **Methods**: A descriptive scope review will be done using the JBI and PRISMA methodology. All the 20 essential items of the PRISMA checklist were done. This review based itself in the "PCC" strategy and intended to answer the question: How is cannabidiol used in the treatment of cancer pain? The authors collected in February 2024, using the *PubMed* and *BvSalud* databases. The main strategy was to select articles published with an experimental research design, more specifically randomized clinical trials, using the search strategy developed using the "Descritores em Ciências da Saúde" (*DeCS*) and *Medical Subject Headings* (*MeSH*), adding the Boolean operators AND and OR. All selected articles were filtered using *Rayyan*, a tool that allowed double-blind reading, as well as the removal of duplicates. Conflict were solved between the authors and, in the end, three articles were selected. **Results**: The study faced some limitations. Even with an emerging area of research, the need for more robust articles is evident, specially to evaluate the impact in the long run of the use of cannabinoids, to standardize the formulations and dosages, and to improve the comprehension about its effects in other symptoms associated with cancer.

Keywords: cannabinoids; palliative care; câncer pain; pain management; neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD	Canabidiol
EORTC QLQ - C30	*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core. Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire, 30 item instrument* (Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer. Questionário de Qualidade de Vida – Questionário Core de 30 itens)
GLOBOCAN	*The Global Cancer Observatory* (Observatório Global do Câncer)
HIV/AIDS	Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
JBI	*The Joanna Briggs Institute* (Instituto Joanna Briggs)
MEDD	*Morphine equivalent daily dose* (Dose diária de morfina equivalente)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCC	População, Conceito e Contexto
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Itens preferíveis a serem reportados em revisões sistemáticas e meta-análises)
THC	Tetrahidrocanabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

2. OBJETIVOS 10

2.1 Objetivo geral 10

2.2 Objetivos específicos 10

3. MÉTODOS 11

4. RESULTADOS 14

4.1 Substâncias e formulações utilizadas nos estudos 16

4.2 Efeito dos canabinoides na dor relacionada ao câncer 16

4.3 Eventos adversos 17

5. CONCLUSÕES 18

6. REFERÊNCIAS 19

1. INTRODUÇÃO

A incidência e mortalidade por câncer vêm crescendo no mundo, e a estimativa projetada pelo Instituto Nacional de Câncer aponta que, no triênio de 2023 até 2025, ocorrerão 483 mil novos casos de câncer no Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma[1]. Já o relatório da Globocan (*The Global Cancer Observatory*) de 2022 definiu 18.741.966 novos casos no mundo, também excluindo-se o câncer de pele não melanoma, e encontrou mais de 9 milhões de óbitos associados ao câncer, especialmente às neoplasias pulmonares[2].

Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável geralmente associada a dano tecidual[3], sendo um dos sintomas mais comuns e persistentes entre os pacientes com diagnóstico de câncer, seja antes, durante ou mesmo após o tratamento[4]. De acordo com uma revisão sistemática de 2023, a dor de intensidade moderada ou severa aparecerá em 33 a 50% das pessoas com câncer, com tendência a piorar em conformidade à progressão da neoplasia[5].

No âmbito da terapêutica da dor, faz-se necessário entender os mecanismos pelos quais este sintoma acontece e os tipos possíveis de dor. A distinção entre dor nociceptiva (visceral ou somática) e dor neuropática tem importância clínica para definir as terapias mais efetivas[6]. Dentre as dores nociceptivas, a dor do tipo visceral tem sua origem nos nociceptores dos órgãos internos, terminações nervosas não mielinizadas, a partir de compressão, infiltração ou distensão das vísceras[7], resultando em dores menos localizadas e menos agudizadas em comparação à dor do tipo somática[6]. Esta, em geral, é aguda, bem localizada, em pressão, resultado de um dano no músculo, no osso ou no tecido conectivo[7]. A dor neuropática, por sua vez, é devido a um dano (real ou não) no tecido nervoso central ou periférico, que pode se apresentar com disestesias, como “queimor”, “formigamento”, “cãibras” ou “sensação de choque”, hiperestesia, hiperalgesia, alodínia (dor a estímulo não nocivo) ou hipoestesia, como dormência ou sensação de fraqueza muscular[6,7]. O tratamento para a dor neuropática é complexo, não responde a terapia unicamente com opioides e pode ser de difícil resolução, mesmo após a cicatrização completa do tecido danificado[7]. A dor do câncer pode ser categorizada levando-se em conta o mecanismo do dano ao nervo ou o tipo de sensação provocada. A maioria das dores oncológicas têm etiologia mista, ou seja, advém do componente neoplásico per si e dos efeitos do tratamento[6], sendo caracterizada como dor crônica quando a sua duração persistir por três meses[4].

A dor tem um impacto extremamente negativo na qualidade de vida e no bem-estar dos pacientes, interferindo no funcionamento físico, psicológico e social, por isso o controle da dor é um dos grandes pilares do tratamento oncológico[6,8].

A abordagem farmacológica atualmente respaldada em *guidelines* para o manejo da dor oncológica durante o tratamento do câncer está fortemente associada ao uso dos opioides, utilizando-se a escada analgésica de três degraus da Organização Mundial da Saúde (OMS)[4,9]. Entretanto, 10% a 15% dos indivíduos que experienciam dores relacionadas ao câncer referem alívio insuficiente do sintoma[5]. Essa abordagem unimodal pode resultar em consumo excessivo de medicação analgésica de forma pouco efetiva, em vez de buscar por tratamentos multimodais mais toleráveis[4].

Os canabinoides, constituintes da *Cannabis sp.*, vêm sendo utilizados pela humanidade como um potencial medicamento para alívio de sintomas e até mesmo para tratamento de algumas doenças há séculos[3]. Essa prática, advinda da medicina tradicional, vem se mostrando cada vez mais acertada, visto que há evidências crescentes sobre sua eficácia no manejo terapêutico de várias condições, incluindo dor crônica, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e espasticidade associada ao câncer[10].

A farmacologia dos canabinoides passou a ser melhor compreendida desde o descobrimento do sistema endocanabinoide e dos receptores canabinoides acoplados à proteína G, na década de 90[11]. O seu papel foi constatado na redução dos vários tipos de dor, seja somática, visceral ou neuropática, especialmente relacionado à metabolização dos endocanabinoides por múltiplas vias enzimáticas no organismo, interagindo até mesmo com mediadores inflamatórios como as ciclooxigenases e as lipoxigenases[3,12]. Apesar dos muitos canabinoides presentes na *Cannabis sp*., o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os dois componentes encontrados em maior concentração[12].

O THC é considerado o ingrediente psicoativo primário da cannabis, enquanto o CBD é uma substância ainda pouco estudada, mas que já possui alguns efeitos terapêuticos constatados, como anticonvulsivante, antipsicótico, ansiolítico, neuroprotetor e na promoção do sono[12]. Estudos de curto prazo envolvendo o uso de CBD em humanos demonstram baixa toxicidade e efeitos adversos brandos, enquanto evidências clínicas iniciais sugerem que o CBD, de fato, possui um perfil de segurança desejável[12].

Estudos farmacodinâmicos em humanos demonstraram efeitos positivos dos canabinoides em dor somática provocada (por estimulação térmica), hiperalgesia induzida por capsaicina, espasmos dolorosos em pacientes com esclerose múltipla e dor neuropática em pacientes com HIV/AIDS[3]. Os efeitos adversos mais comuns associados à terapêutica foram tontura, xerostomia, náuseas, fadiga, sonolência, euforia e vômitos[3]. O *Nabiximols* (*Sativex*) é um spray de oromucosa que combina doses semelhantes de THC e CBD, aprovado em vários países, inclusive no Brasil, e indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave

relacionada à esclerose múltipla refratária aos antiespásticos. Além disso, dois ensaios clínicos randomizados explicitaram a segurança e a eficácia do *Sativex* no tratamento de dor neuropática periférica, artrite reumatoide e dor oncológica[3]. Diante disso, desde 2007, no Canadá, o medicamento foi adicionalmente aprovado para o tratamento de dor no câncer como um adjuvante analgésico em adultos com malignização avançada que persistem com dor crônica severa mesmo após altas doses de opioides[3]. É possível que o efeito do CBD ocorra independentemente dos receptores canabinoides, na coadministração com THC, ao reduzir a dose terapêutica e os efeitos adversos negativos deste último, pois há indícios de o THC isoladamente não é suficiente para um bom efeito analgésico[12].

Portanto, sabendo-se que o câncer é uma doença potencialmente grave, associada a grande prejuízo funcional e à diminuição da qualidade de vida dos doentes oncológicos, sendo a dor oncológica um dos principais sintomas sofridos por esses pacientes, e cientes de que a carga global de câncer está prevista para aumentar para 20 milhões de novos casos até o ano de 2025[13], é imprescindível que novas alternativas de tratamento para dor oncológica sejam estudadas. Com isso, o objetivo do presente estudo é elencar as informações mais relevantes na literatura científica mundial sobre o uso do canabidiol no tratamento da dor oncológica, a fim de dar suporte para futuras pesquisas sobre a qualidade dos achados.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Elencar as informações mais relevantes na literatura científica mundial sobre o uso do canabidiol no tratamento da dor oncológica, a fim de dar suporte para futuras pesquisas sobre a qualidade dos achados.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar evidências disponíveis na literatura científica sobre a real eficácia dos canabinoides utilizados no tratamento de dor oncológica em população maior de 18 anos de idade.
- Reconhecer e relacionar as diferentes respostas às estratégias empregadas, que valeram-se do uso de CBD ou THC, para o manejo da dor oncológica.
- Identificar lacunas de conhecimento referentes ao uso de canabinoides na terapia da dor oncológica, com o intuito de fornecer substrato para estudos vindouros.

3. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de escopo, de natureza descritiva, conduzida de acordo com a metodologia JBI[14] e PRISMA[15] para revisões de escopo. Revisão de escopo é um tipo de síntese de evidências que tem como objetivo identificar sistematicamente e mapear as evidências disponíveis sobre um tópico específico[16]. Foram respeitados os 20 itens essenciais do checklist do PRISMA. O protocolo de revisão foi feito conforme o checklist JBI e concretizado como pré-projeto que está disponível para público na pasta do Google Drive disponível no endereço a seguir (https://drive.google.com/drive/folders/1Fgpja6xxsDzcA88CgJcYgeYQzMMT3H_u?usp=sharing).

O projeto baseia-se na estratégia PCC[17]: a população do estudo são pessoas com câncer maiores de 18 anos; o conceito é o uso de canabidiol; e o contexto, o tratamento de dor em pessoas com câncer. Pretendeu-se, portanto, responder à questão norteadora: Como o canabidiol é usado no tratamento de dor oncológica?

Em seguida, os foram escolhidos os descritores: “Canabidiol”, “Canabinoides”, “Cannabis”, “Manejo da dor”, “Cuidados paliativos”, “Neoplasias”, “Dor do câncer”, definidos a partir do vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), por ser uma terminologia comum à pesquisa. Além disso, foram também utilizados os descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Cannabidiol*”, “*Cannabinoids*”, “*Cannabis*”, “*Pain management*”, “*Palliative care*”, “*Neoplasms*”, “*Cancer pain*”.

Esses descritores foram combinados entre si utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” para otimizar as buscas nas bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVSalud) e PubMed.

A seguinte busca foi feita na base de dados BVSalud: “(mh:(Canabidiol)) OR (mh:(Canabinoides)) OR (mh:(Cannabis)) AND (mh:("Manejo da dor")) OR (mh:("Cuidados paliativos")) AND (mh:(Neoplasias)) OR (mh:("Dor do câncer"))”. E, na base PubMed, foi realizada a seguinte busca: “((*Cannabidiol*[*MeSH Terms*]) OR (*Cannabinoids*[*MeSH Terms*]) OR (*Cannabis*[*MeSH Terms*])) AND (("*Pain management*"[*MeSH Terms*]) OR ("*Palliative care*"[*MeSH Terms*])) AND (("*Cancer pain*"[*MeSH Terms*]) OR (*Neoplasms*[*MeSH Terms*]) OR (*Oncology*[*MeSH Terms*]))”.

Os critérios de inclusão foram: a pesquisa deve ser um ensaio clínico; o fármaco utilizado deve ser o canabidiol; os pacientes devem ter recebido uma dose ou mais; e a pesquisa deve estar em inglês ou português. E, o único critério de exclusão foi: pacientes menores de 18 anos. Esses

critérios foram selecionados para responder à questão de pesquisa. Não houve restrição quanto ao ano de publicação.

O período de coleta ocorreu no mês de fevereiro de 2024. Com as frases de descritores mencionadas anteriormente, obteve-se 68 artigos no banco de dados do PubMed e 63 artigos no BVSalud.

Após a pesquisa, todas as citações identificadas foram coletadas e carregadas no aplicativo *Rayyan* (https://www.rayyan.ai/)[18] e os artigos duplicados (21) foram, então, removidos.

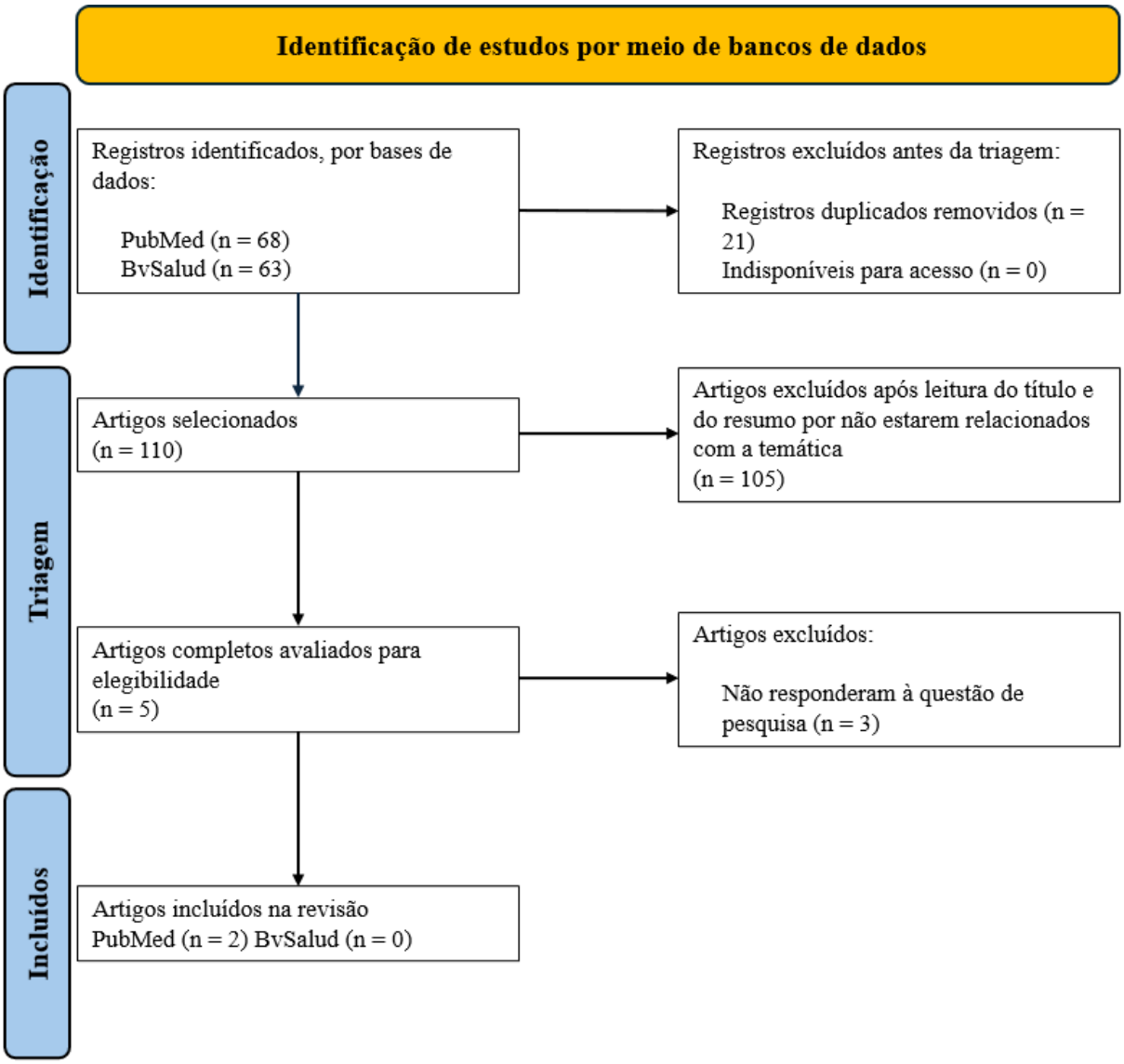
Os títulos e resumos das 110 citações selecionadas foram avaliados detalhadamente pelos três autores de forma independente e com a função de duplo-cego do aplicativo *Rayyan* para avaliar se os artigos preenchem ou não os critérios de inclusão e exclusão dessa revisão. Após essa revisão duplo-cego, foi observado que os autores discordaram na classificação de 34 artigos. A resolução dessas divergências foi realizada entre os próprios autores.

Finalmente, foram selecionados 5 artigos para serem lidos de forma integral e em profundidade por dois revisores, independentemente. Nessa fase da pesquisa, foram observados que 3 dos artigos selecionados não se enquadravam no objetivo do trabalho. Dois utilizavam exclusivamente o THC, e outro não se tratava de dor oncológica, mas de percepção quimio-sensorial dos pacientes com câncer.

Para a análise dos dados, foi construído um quadro analítico (Quadro 1) que possibilitou reunir e sintetizar as informações-chave dos estudos. As seguintes variáveis foram adicionadas para análise: título, autor(es), ano de publicação, objetivo, método, principais resultados e níveis de evidência. O nível de evidência dos artigos foi classificado segundo o sistema dos níveis de evidências de Oxford[19].

Todo esse processo foi resumido no Fluxograma 1 abaixo, em conformidade com o protocolo PRISMA.

Fluxograma 1. Fluxograma segundo protocolo PRISMA 2020



Fonte: Elaboração dos autores.

4. RESULTADOS

Como dito anteriormente na metodologia, para a análise dos dados, foi construído o quadro analítico (Quadro 1) abaixo que possibilitou reunir e sintetizar as informações-chave dos estudos.

Quadro 1. Quadro analítico com as informações-chaves dos estudos aprovados.

Título	Autor(es)	Ano de publicação	Objetivo	Método	Principais resultados	Níveis de evidência
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	Jeremy R. Johnson; Dominique Lossignol; Mary Burnell-Nugent; and Marie T. Fallon.	2013	Investigar a segurança e tolerabilidade à longo prazo do spray de THC/CBD e do spray de THC no alívio da dor em pacientes em estágio de câncer avançado.	Estudo clínico multicêntrico randomizado controlado com placebo	O estudo mostrou que o uso a longo prazo do THC/CBD em spray foi, de modo geral, bem tolerado, sem evidência de perda de seu efeito para alívio de dor com o uso prolongado. Inclusive, pacientes que mantiveram o uso da medicação não necessitaram de aumento da dose dessa ou de outras medicações de ação analgésica ao longo do tempo, sugerindo que o uso adjuvante de canabinoides para dor oncológica poder ter benefício substancial aos pacientes.	2B
Effect of cannabis on opioid use in patients with cancer receiving palliative care	Elizabeth R. Pritchard; Lindsey Dayer; Jennifer Belz; Brittany Forseth; Sarah E. Harrington; Jacob T. Painter.	2019	Avaliar o efeito da terapia opioide e cannabis combinada em comparação ao uso isolado de opioide nos pacientes com câncer em cuidados paliativos.	Estudo Coorte retrospectivo	Durante o acompanhamento de 84 dias, a dose diária equivalente à morfina sofreu acréscimo de 25% dos pacientes em monoterapia opioide, comparado ao aumento de apenas 7,5% da dose nos pacientes em uso de opioide associado à cannabis. Entretanto, o grupo em terapia combinada teve uma dose inicial de morfina superior em comparação aos tratados em monoterapia. Porém, devido às limitações do atual estudo, é necessário um estudo mais amplo para obter significância clínica.	2B

Fonte: Elaboração dos autores.

4.1 Substâncias e formulações utilizadas nos estudos

No estudo de Johnson et al.[20] foram investigadas duas formulações principais de canabinoides: spray de THC/CBD e spray de THC isolado. O grupo de intervenção foi composto por 13 pacientes que receberam o spray de THC/CBD, 11 que receberam o spray de THC e 19 que utilizaram placebo. A duração do tratamento variou substancialmente entre os participantes. No grupo que utilizou o spray de THC/CBD, a mediana de tratamento foi de 25 dias, com um intervalo de 2 a 579 dias, enquanto o grupo com spray de THC isolado teve uma mediana de 151,5 dias, variando de 4 a 657 dias. A administração média diária foi de 5,4 ± 3,28 sprays por dia para o grupo de THC/CBD e de 14,5 ± 16,84 sprays por dia no grupo de THC.

Além dos canabinoides, foi permitida a utilização de medicações concomitantes para analgesia, especialmente analgésicos não-opioides como paracetamol e diclofenaco. No grupo de THC/CBD, cinco pacientes (13%) tomaram paracetamol e três (8%) utilizaram diclofenaco. No grupo de THC, dois pacientes (50%) tomaram paracetamol, além de outros medicamentos como bisfosfonato pamidronato dissódico, cetamina e petidina, que foram utilizados por apenas um paciente cada.

Já no artigo de Pritchard at al.[21] foram comparados os efeitos da monoterapia com opioides e da combinação de opioides com cannabis no controle da dor em pacientes com câncer. O grupo que utilizou opioides em combinação com cannabis apresentou um aumento significativamente menor na dose diária de morfina equivalente (MEDD) após 84 dias (7,5%) em comparação ao grupo que usou apenas opioides (25%), sugerindo que a cannabis pode reduzir a necessidade de opioides para o alívio da dor.

4.2 Efeito dos canabinoides na dor relacionada ao câncer

No artigo de Johnson et al.[20], os canabinoides mostraram um efeito promissor no alívio da dor associada ao câncer. O estudo observou uma diminuição consistente nas pontuações de "intensidade da dor" e "pior dor" ao longo do tempo, sugerindo uma melhoria nos parâmetros de dor para os pacientes que utilizaram os sprays de THC/CBD e THC. Embora a dor não tenha sido completamente controlada, conforme reportado pelos investigadores, os dados indicam que o uso prolongado dos canabinoides pode fornecer um alívio significativo da dor.

Além disso, os resultados da avaliação com o questionário EORTC QLQ-C30 mostraram uma redução na pontuação de dor em 24% (de 83,3 para 63,1) entre o início do estudo e a quinta semana, sem necessidade de aumento na dosagem dos medicamentos ao longo do tempo. O estudo também indicou uma melhora significativa em outros sintomas relacionados à dor, como a insônia, que teve uma redução de 26% (de 54,1 para 40,5) durante o mesmo período.

Os pacientes relatavam principalmente dores de natureza mista (mais de 50% dos casos), seguidos por neuropatia (37%) e dor óssea (28%). O estudo sugere que os canabinoides podem ter um papel importante como adjuvantes no tratamento da dor em pacientes oncológicos, particularmente naqueles cujas dores são de natureza mista ou neuropática, oferecendo alívio adicional quando combinados com opioides.

Pritchard et al.[21] calcula seu resultado a partir da mudança na dose diária de morfina equivalente (MEDD) após 84 dias. O grupo que utilizou opioides em combinação com cannabis apresentou um aumento significativamente menor na dose de MEDD após 84 dias (7,5%) em comparação ao grupo que usou apenas opioides (25%), sugerindo que a cannabis pode reduzir a necessidade de opioides para o alívio da dor. Entretanto, algumas limitações devem ser destacadas: no início da pesquisa a dose inicial de opioide do grupo de opioide com cannabis foi maior do que no grupo de monoterapia com opioides; além disso, o número de participantes com monoterapia de opioide (61) foi maior do que o de opioides com cannabis (22) e, ainda assim, o número total de participantes foi pequeno.

4.3 Eventos adversos

Johnson et al.[20] relatou que os efeitos adversos mais comuns no grupo com o tratamento do spray de THC e CBD foram: tontura, náusea, vômitos, boca seca, sonolência e confusão. Esses mesmos efeitos foram observados em outros estudos clínicos com esse mesmo spray. Os autores, entretanto, afirmaram ter dificuldade em tirar conclusões dos dados, porque não existe informação comparativa disponível e, possivelmente, existem fatores etiológicos envolvidos nesse grupo de pacientes. No grupo com o spray de THC foram reportados efeitos adversos de: tontura, dor de cabeça e impedimento de memória. Durante o período do estudo foram reportadas 19 mortes, mas nenhuma dessas mortes foi associada à medicação do estudo.

O artigo de Pritchard at al.[21], por sua vez, não reportou eventos adversos.

5. CONCLUSÕES

A presente revisão evidencia que os canabinoides, especialmente quando combinados com opioides, podem ter um efeito benéfico no controle da dor relacionada ao câncer. Tanto Johnson et al.[20] quanto Pritchard et al.[21], constataram que o uso de canabinoides mostrou-se promissor, com reduções significativas na intensidade da dor. A combinação de opioides com cannabis, por exemplo, resultou em uma menor necessidade de aumento da dose de opioides[21], sugerindo um efeito sinérgico na analgesia. Além disso, os canabinoides, como o spray de THC/CBD, demonstraram uma melhora significativa em dores mistas e neuropáticas[20], tipos de dor que geralmente são difíceis de controlar apenas com opioides.

No entanto, os eventos adversos representam uma preocupação importante. Johnson et al.[20] relatou efeitos colaterais comuns, como tontura, náusea e confusão, além de uma alta taxa de desistência devido a esses efeitos, o que limita a adesão ao tratamento. Embora Pritchard et al.[21] não tenha relatado eventos adversos graves, a limitação do tamanho da amostra e a falta de informações detalhadas sobre a frequência de uso de cannabis impedem uma análise mais robusta sobre a segurança a longo prazo dos canabinoides. Portanto, enquanto os canabinoides oferecem alívio para a dor, sua segurança e tolerabilidade ainda necessitam de estudos mais abrangentes e com maior controle.

Dessa forma, os canabinoides apresentam-se como potenciais adjuvantes no manejo da dor oncológica, mas seu uso deve ser avaliado com cautela, considerando os efeitos adversos e as limitações dos estudos disponíveis. A combinação com opioides pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a dosagem de opioides e, consequentemente, os riscos associados a esses medicamentos. No entanto, a necessidade de mais pesquisas robustas é evidente, especialmente para avaliar o impacto a longo prazo dos canabinoides, padronizar suas formulações e dosagens, e melhorar a compreensão sobre seus efeitos em outros sintomas associados ao câncer, como insônia e náuseas[20,21].

O presente estudo enfrentou certas limitações. Mesmo diante de uma área de pesquisas emergentes, o volume de evidências de boa qualidade ainda é reduzido para atingir conclusões substanciais sobre o tema. O limitado número de bases de dados pesquisadas pode não ter alcance o suficiente para contemplar todos os estudos potencialmente relevantes para análise do tema.

Ademais, em revisões futuras pode ser importante a inclusão de trabalhos que acompanhem os pacientes durante um prazo mais prolongado para o estudo mais fidedigna das características e da tolerância a longo prazo da intervenção reportada nesta revisão.

6. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.who.int/today. Acesso: 13 mar. 2024.

3. Darkovska-Serafimovska M, Serafimovska T, Arsova-Sarafinovska Z, Stefanoski S, Keskovski Z, Balkanov T. Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. Journal of pain research. 2018, 837-842.

4. Evenepoel M, Haenen V, De Baerdemaecker T, Meeus M, Devoogdt N, Dams L, Van Dijck S, Van der Gucht E, De Groef A. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2022 Mar;63(3):e317-e335. doi:10.1016/j.jpainsymman.2021.09.011. Epub 2021 Sep 24.

5. Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain**.** Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 5;6(6):CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD014915.pub2.

6. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. Mayo Clin Proc. 2015 Oct;90(10):1428-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.009.

7. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. Korean J Intern Med. 2018 Nov;33(6):1058-1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162. Epub 2018 Jun 25.

8. Vieira C, Brás M, Fragoso M. Opióides na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa Opioids for Cancer Pain and its Use under Particular Conditions: A Narrative Review. Acta Med Port. 2019 May 31;32(5):388-399.

9. World Health Organisation. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents [Internet]. www.who.int. 2018. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390

10. Lynch TR, Chapman AL, Rosenthal MZ, Kuo JR, Linehan MM. Mechanisms of change in dialectical behavior therapy: Theoretical and empirical observations. Journal of clinical psychology. 2006, *62*(4), 459-480.

11. Davis, MP. Cannabinoids for symptom management and cancer therapy: the evidence. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016, *14*(7), 915-922.

12. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2020 Jan 1;21(22):8870. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8870/htm

13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

14. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Scoping Reviews (2020). Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI; 2024. Available from: https://synthesismanual.jbi.global. https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-09

15. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, Moher, D, Peters, MD, Horsley, T, Weeks, L, Hempel, S et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018,169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850

16. Munn Z, Pollock D, Khalil H, Alexander L, Mclnerney P, Godfrey CM, Peters M, Tricco AC. What are scoping reviews? Providing a formal definition of scoping reviews as a type of evidence synthesis. JBI evidence synthesis. 2022 Apr 1;20(4):950-2.

17. Araújo WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. Convergências em Ciência da Informação. 2020, v. 3, n. 2, p. 100-134, maio/ago.

18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016, 5:210, doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

19. Durieux N, Vandenput S, Pasleau F. OCEBM levels of evidence system. Revue medicale de Liege. 2013 Dec 1;68(12):644-9.

20. 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. Journal of pain and symptom management. 2013 Aug 1;46(2):207-18.

21. Pritchard ER, Dayer L, Belz J, Forseth B, Harrington SE, Painter JT. Effect of cannabis on opioid use in patients with cancer receiving palliative care. Journal of the American Pharmacists Association. 2020 Jan 1;60(1):244-7.