




# EFEITOS DO USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DOR RELACIONADA AO CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## EFFECTS OF MEDICINAL CANNABIS USE IN THE TREATMENT OF CANCER-RELATED PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW

-  Ayra Lisiane Ferreira dos Santos<sup>1</sup>
-  Eduardo Salomão Rodrigues Nascimento dos Santos<sup>2</sup>
-  Almir Vieira Dibai Filho<sup>3</sup>
-  Cid André Fidelis de Paula Gomes<sup>4</sup>
-  Caroline de Menezes Pinto<sup>5</sup>
-  Cesário da Silva Souza<sup>6</sup>

(PROSPERO: CRD42023390281)

### Endereço científico:

Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologias e Políticas Públicas (SOTEPP) do Centro Universitário de Maceió  
 Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, térreo, sala 2, bloco A, bairro Cruz das Almas, Maceió – Alagoas, CEP: 57038-000


### Autor Correspondente:

Ayra Lisiane Ferreira dos Santos  
 Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, térreo, sala 2, bloco A, bairro Cruz das Almas, Maceió – Alagoas. CEP: 57038-000.  
 (82) 99993-4313.  
[ayra.lisiane@gmail.com](mailto:ayra.lisiane@gmail.com)

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologias e Políticas Públicas (SOTEPP).  
 Centro Universitário de Maceió  
 Maceió, AL, Brasil.  
[ayra.lisiane@gmail.com](mailto:ayra.lisiane@gmail.com)

<sup>2</sup>Graduado em Fisioterapia.  
 Centro Universitário de Maceió  
 Maceió, AL, Brasil.  
[edusantosfisio@gmail.com](mailto:edusantosfisio@gmail.com)

<sup>3</sup>Professor Adjunto do Departamento de Educação Física do Programa de Pós-graduação em Educação Física

  
 Universidade Federal do Maranhão (UFMA)  
 São Luís, MA, Brasil.  
[almir.dibai@ufma.br](mailto:almir.dibai@ufma.br)

<sup>4</sup>Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

  
 Universidade Nove de Julho (UNINOVE)  
 São Paulo, SP, Brasil.  
[cid.andre@gmail.com](mailto:cid.andre@gmail.com)

<sup>5</sup>Mestre em Sociedade, Tecnologias e Políticas Públicas (SOTEPP) Centro Universitário de Maceió  
 Maceió, AL, Brasil.  
[carol.menezes05@gmail.com](mailto:carol.menezes05@gmail.com)

<sup>6</sup>Professor do Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologias e Políticas Públicas (SOTEPP)  
 Centro Universitário de Maceió  
 Maceió, AL, Brasil.

### Cite como

Vancouver

Santos, ALF, Santos, ESRN, Dibai Filho, AV, Gomes, CAFP, Pinto, CM, Souza, CS. Efeitos do uso de Cannabis medicinal no tratamento da dor relacionada ao câncer: uma revisão sistemática. *Conscientiae Saúde* 2024;23(1):1-15, e26196. <https://doi.org/10.5585/23.2024.26196>



## 1 Introdução

A dor pode ser definida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”<sup>1</sup>. Nesse sentido, é subjetiva e pode ser considerada como uma sensação fisiológica e emocional de cada pessoa, devendo ser levado em consideração o relato do indivíduo e avaliada de acordo com a percepção de quem sente a dor e não por observadores externos<sup>2</sup>.

Em indivíduos com diagnóstico de câncer, a dor pode agravar o sofrimento preexistente, além da ansiedade e expectativa de vida, podendo estar relacionada a questões físicas, emocionais, sociais e espirituais<sup>3</sup>. Diante disso, verifica-se que a dor está presente em aproximadamente 50 a 70% de indivíduos com câncer em diversos estágios, podendo ser muito intensa em 25 a 30% desses indivíduos<sup>4</sup>. Além disso, a dor de origem oncológica costuma ter duração maior que 3 meses, sendo considerada crônica, com episódios de piora<sup>5</sup>.

Verifica-se que nem sempre a dor oncológica pode ser aliviada completamente, mas, existem formas de proporcionar alívio da dor para os pacientes durante o tratamento do câncer. A estratégia mais comum é a utilização de medicamentos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) e opioides e, de modo mais recente, o uso de *Cannabis sativa* como uma alternativa para o alívio da dor<sup>6-7</sup>.

A *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como Maconha, é uma planta cultivada há milhares de anos e utilizada de forma medicinal em países do oriente para tratar infecções, doenças neurológicas e alívio de dores. A utilização de *Cannabis* de modo terapêutico é legalizada em alguns países da América do Norte e América do Sul, Europa e Oceania. No entanto, a utilização da *Cannabis* em países ocidentais se tornou popular devido à presença de substâncias psicoativas na planta, levando os indivíduos a utilizarem de modo recreativo, proporcionando efeitos psíquicos e comportamentais<sup>8</sup>.

Os efeitos observados são decorrentes da interação de componentes conhecidos como fitocanabinoides, presentes na *Cannabis*, e o sistema endocanabinoide, presente em humanos. Os fitocanabinoides mais conhecidos e utilizados são o Canabidiol (CBD) e Tetra-hidrocanabinol (THC)<sup>9</sup>. Os receptores do sistema endocanabinoide são o CB1 e CB2, produzidos pelo corpo e distribuem enzimas que atuam no metabolismo e regulam a resposta neuroinflamatória, sendo capazes de modular a nocicepção<sup>10</sup>.

O CBD e THC estão sendo utilizados pela indústria farmacêutica para verificar a resposta desses componentes à dor em diversas patologias<sup>9</sup>. Desse modo, esta revisão tem por objetivo identificar os efeitos dos produtos derivados do gênero *Cannabis* no tratamento da dor

relacionada ao câncer em comparação com os demais tratamentos para a dor e placebo em pacientes oncológicos. No entanto, é importante reconhecer que esta pesquisa enfrenta desafios, incluindo a variedade de formulações de *Cannabis* e a possibilidade de viés em estudos financiados pela indústria ou com interesses conflitantes.

## 2 Material e métodos

Trata-se de uma revisão sistemática que foi construída a partir dos princípios estabelecidos no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)<sup>11</sup>. O protocolo foi cadastrado na plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro: CRD42023390281.

### 2.1 Questão de pesquisa

Os produtos derivados da *Cannabis* são mais efetivos no tratamento da dor relacionada ao câncer e outros sintomas quando comparados ao tratamento convencional ou placebo? Esta questão foi definida a partir da estratégia PICO, representada no Quadro 1, a seguir.

**Quadro 1 - Estratégia PICO**

PICO	Aplicação
P - População	Pacientes oncológicos
I - Intervenção	Uso de produtos derivados do gênero <i>Cannabis</i>
C - Comparação	Tratamento convencional para dor oncológica e placebo
O - Outcome/Desfecho	Redução da dor e alívio de outros sintomas

**Legenda:** Adaptado de Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC, 2007.<sup>12</sup>

**Fonte:** Autoria própria.

### 2.2 Buscas por estudos

As buscas foram realizadas utilizando os termos “*Cancer pain*”, “*Cannabis*” e “*Cannabinoids*”, cadastrados no Medical Subject Headings (MeSH) e combinados entre si pelos sinônimos correspondentes e operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas estão demonstradas abaixo, no Quadro 2.

### Quadro 2 - Estratégias de busca

Bases de dados	Estratégias de busca
PubMed Embase CENTRAL	<b>Busca 1:</b> (Cancer Pains OR Pain, Cancer Pains, Cancer OR Cancer-Associated Pain OR Cancer Associated Pain OR Cancer-Associated Pains OR Pain, Cancer-Associated OR Pains, Cancer-Associated OR Neoplasm-Related Pain OR Neoplasm Related Pain OR Neoplasm-Related Pains OR Pain, Neoplasm- Related OR Pains, Neoplasm-Related OR Oncological Pain OR Oncological Pains OR Pain, Oncological OR Pains, Oncological OR Tumor-Related Pain OR Pain, Tumor-Related OR Pains, Tumor-Related OR Tumor Related Pain OR Tumor-Related Pains OR Tumor-Associated Pain OR Pain, Tumor- Associated OR Pains, Tumor-Associated OR Tumor Associated Pain OR Tumor-Associated Pains OR Oncology Pain OR Oncology Pains OR Pain, Oncology OR Pains, Oncology OR Cancer-Related Pain OR Cancer Related Pain OR Cancer-Related Pains OR Pain, Cancer-Related OR Pains, Cancer- Related OR Neoplasm-Associated Pain OR Neoplasm Associated Pain OR Neoplasm-Associated Pains OR Pain, Neoplasm-Associated OR Pains, Neoplasm-Associated) AND (Marijuana, Medical OR Medicinal Cannabis OR Cannabis, Medicinal OR Marijuana Treatment OR Treatment, Marijuana OR Medicinal Marijuana OR Marijuana, Medicinal OR Medical Cannabis OR Cannabis, Medical OR Marijuana Dispensaries OR Dispensaries, Marijuana))
PubMed Embase CENTRAL	<b>Busca 2:</b> (Cancer Pains OR Pain, Cancer Pains, Cancer OR Cancer-Associated Pain OR Cancer Associated Pain OR Cancer-Associated Pains OR Pain, Cancer-Associated OR Pains, Cancer-Associated OR Neoplasm-Related Pain OR Neoplasm Related Pain OR Neoplasm-Related Pains OR Pain, Neoplasm- Related OR Pains, Neoplasm-Related OR Oncological Pain OR Oncological Pains OR Pain, Oncological OR Pains, Oncological OR Tumor-Related Pain OR Pain, Tumor-Related OR Pains, Tumor-Related OR Tumor Related Pain OR Tumor-Related Pains OR Tumor-Associated Pain OR Pain, Tumor- Associated OR Pains, Tumor-Associated OR Tumor Associated Pain OR Tumor-Associated Pains OR Oncology Pain OR Oncology Pains OR Pain, Oncology OR Pains, Oncology OR Cancer-Related Pain OR Cancer Related Pain OR Cancer-Related Pains OR Pain, Cancer-Related OR Pains, Cancer- Related OR Neoplasm-Associated Pain OR Neoplasm Associated Pain OR Neoplasm-Associated Pains OR Pain, Neoplasm-Associated OR Pains, Neoplasm-Associated) AND (Cannabinoids OR Cannabinoid))

Fonte: Autoria própria.

Para otimizar as buscas, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A seguir, no Quadro 3, estão representados os critérios de elegibilidade para inclusão de estudos nesta revisão de acordo com os fatores PICOS.

### Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

PICOS	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P - População	Indivíduos com um ou mais tipos de câncer	Indivíduos que utilizam Cannabis de forma recreativa
I - Intervenção	Múltiplas doses de produtos originados de Cannabis medicinal, como: Tetra- hidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD)	Dose única
C - Comparação	Demais tratamentos para dor oncológica e placebo	Sem comparação
O - Outcome/Desfecho	Redução da dor como desfecho primário e alívio de outros sintomas como desfecho secundário	Estudos que não consideraram o alívio da dor e outros sintomas como desfechos
S - Study design/ Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado e protocolos de ensaios clínicos	Estudos de coorte, estudos de caso e estudos observacionais

Legenda: Adaptado de Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC, 2007.<sup>12</sup>

Fonte: Autoria própria.

### *2.3 Coleta de dados e seleção de estudos*

A coleta de dados foi realizada em quatro etapas por 6 (seis) pesquisadores. Na primeira etapa, foram avaliados os títulos e resumos dos estudos por 2 (dois) avaliadores independentes. Em sequência, na segunda etapa, os estudos completos foram avaliados por outros 2 (dois) avaliadores de acordo com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão representados no Quadro 3. Após a aplicação dos critérios, na etapa três, os estudos foram selecionados e removidos os duplicados através do programa gratuito Mendeley; essa etapa foi realizada por outro avaliador. Para otimizar a seleção, na quarta etapa, 1 (um) dos pesquisadores avaliou novamente os estudos para garantir que nenhum dado fosse perdido. Os dados da revisão foram atualizados em fevereiro de 2024.

### *2.4 Avaliação de risco de viés*

Para a avaliação dos estudos, foi utilizada a Cochrane Risk of Bias Tool - RoB 2<sup>13</sup>, ferramenta constituída por cinco itens que avaliam risco de viés em ensaios clínicos, sendo: 1. Viés de geração de sequência aleatória, 2. Ocultação de alocação, 3. Cegamento dos participantes, 4. Ocultação da avaliação de resultados e 5. Dados dos resultados incompletos. Os vieses são classificados em baixo risco, alto risco e risco pouco claro.

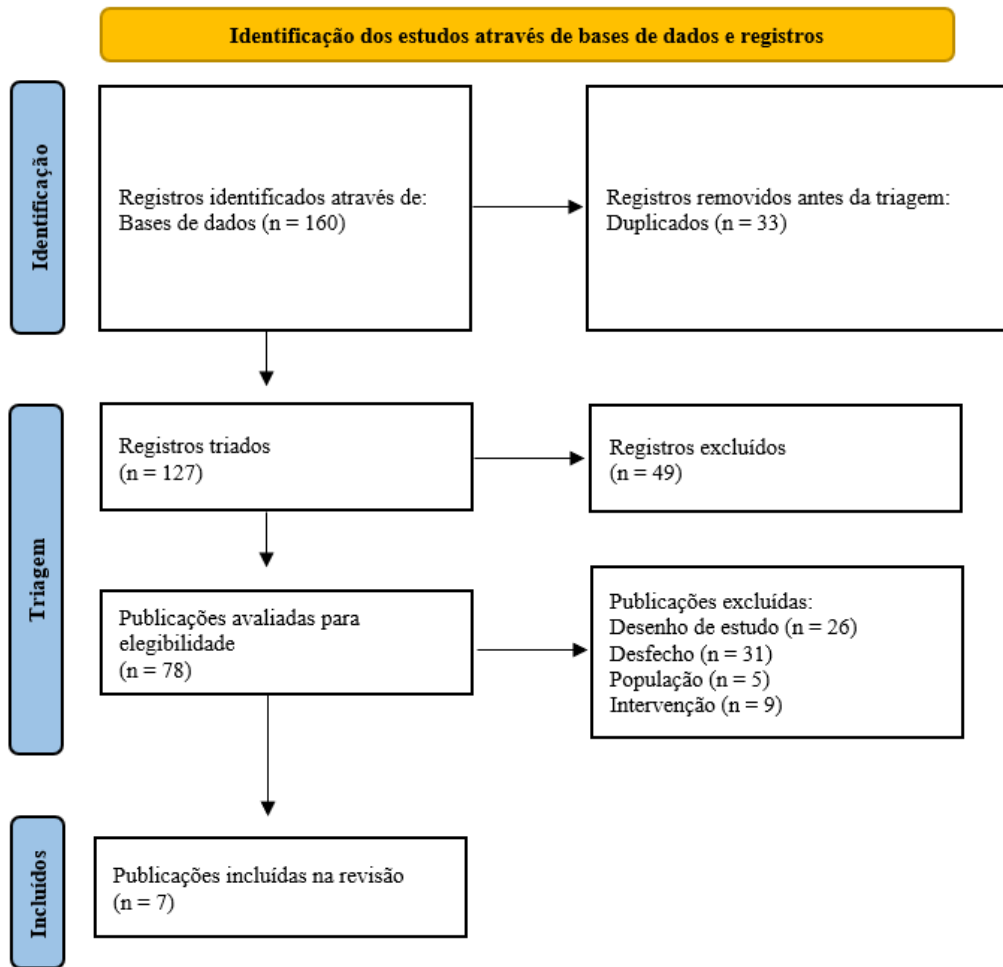
### *2.5 Extração de dados*

A extração dos dados dos estudos foi realizada pelos pesquisadores utilizando a ferramenta Data Collection for Intervention Reviews for Randomized Controlled Trials Only<sup>14</sup> do grupo Cochrane, composta pelos itens: desenho de estudo, número de participantes, intervenção, comparação e medidas de desfecho. Os dados extraídos estão representados na Tabela 1 para posterior discussão.

## **3 Resultados**

A partir das estratégias de busca, foram identificados 160 estudos nas bases de dados, dos quais 7 foram selecionados para compor esta revisão. O processo de busca e seleção dos estudos através da aplicação dos critérios de elegibilidade estão representados abaixo no fluxograma PRISMA (Figura 1).

**Figura 1 - Fluxograma PRISMA**



**Legenda:** Adaptado de Page MJ et al., 2021.<sup>11</sup>

**Fonte:** Autoria própria.

Os 7 Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) selecionados para compor esta revisão contam com 1278 participantes no total, possuem como características predominantes na intervenção o uso de extratos de CBD e THC isolados ou compostos (Nabiximols), em óleo, pílula, spray oral e por via inalatória, sendo a comparação realizada com placebo e opioides; os principais desfechos foram o alívio da dor e sintomas relacionados ao câncer.

Esses dados estão representados de forma otimizada na Tabela 1, a seguir.

**Tabela 1** - Extração de dados

Referências	Desenho de estudo	Participantes	Intervenção	Comparação	Desfechos
Zylla DM, et al., 2021. <sup>15</sup>	Ensaio clínico randomizado piloto	30	CBD e THC em óleo, sublingual, solução oral ou pílula	Placebo	Alívio da dor
Good P, et al., 2019. <sup>16</sup>	Protocolo de Ensaio clínico randomizado multicêntrico	144	100 mg de CBD em óleo	Placebo	Alívio dos sintomas relacionados ao câncer
Lichtman AH, et al., 2018. <sup>17</sup>	Ensaio clínico randomizado	397	Nabiximols em spray oral	Placebo	Alívio da dor
Johnson JR, et al., 2010. <sup>18</sup>	Ensaio clínico randomizado	177	Extrato de THC e CBD em spray oral	Placebo	Alívio da dor
Portenoy RK, et al., 2012. <sup>19</sup>	Ensaio clínico randomizado	360	Nabiximols em spray oral	Placebo	Alívio ou piora da dor
Hassman M, et al., 2018. <sup>20</sup>	Ensaio clínico randomizado de fase 2	20	CBD e THC por via inalatória	Sulfato de morfina, hidromorfina, ou oxicodona	Alívio da dor
Hawley P, et al., 2022. <sup>21</sup>	Protocolo de Ensaio clínico randomizado	150	Extrato de THC e CBD em óleo	Placebo	Alívio dos sintomas relacionados ao câncer

Fonte: Autoria própria.

Após a identificação dos resultados, os estudos foram alocados em 3 categorias: 3.1 Dor, 3.2 Eventos adversos e 3.3 Risco de viés.

### 3.1 Dor

Zylla et al. (2021)<sup>15</sup> realizaram um ECR piloto durante 6 meses com 30 pacientes de uma clínica de oncologia nos Estados Unidos que possuíam câncer em estágio IV sob uso recorrente de opioides. Os pacientes do estudo foram randomizados em dois grupos: *Cannabis* precoce (EC) e *Cannabis* tardia (DC), em proporção de 1:1. O grupo EC (n=15) recebeu acesso à *Cannabis* medicinal por até 3 meses, enquanto o grupo DC (n=15) recebeu cuidados padrão por 3 meses, seguidos por 3 meses de tratamento com *Cannabis*. Os pacientes foram aconselhados a iniciar a dosagem de 2,5-5 mg/2,5-5 mg (THC/CBD), respectivamente, com um

plano de titulação para aumentar para uma dose de manutenção de 30-40 mg de THC e 30-40 mg de CBD por dia durante 2-4 semanas.

Os derivados da *Cannabis* utilizados no estudo de Zylla et al. (2021)<sup>15</sup> foram distribuídos em comprimidos (26%), líquidos (25%), seguidos pelos inalatórios (35%) e tópicos (14%). Não houve diferença significativa na dor entre os grupos após o tratamento com *Cannabis* por 3 meses. A média da Escala Visual Analógica (EVA) foi de 5 (Desvio padrão: 1) para o grupo EC e 6 (Desvio padrão: 2) para o grupo DC, tanto antes quanto após o tratamento.

No estudo de Lichtman et al. (2018)<sup>17</sup>, 397 pacientes com câncer em estágio IV foram randomizados durante 5 semanas, sendo os participantes divididos aleatoriamente em dois grupos: Nabiximols (n=199) e placebo (n=198). Foi administrado 27 mg/mL de Nabiximols e 25 mg/mL de CBD de forma isolada, e sempre que possível, doses estáveis de outros medicamentos prescritos para a dor foram mantidas durante o estudo. Foram realizadas análises por intenção de tratar e análises por protocolo para avaliar a eficácia do tratamento.

No contexto de pacientes oncológicos, a análise por intenção de tratar é mais apropriada devido aos desafios enfrentados durante o tratamento. A análise mostrou que o grupo Nabiximols teve uma melhora de 10.7% na média de dor, verificada através da aplicação da Escala Numérica de Dor (END), em comparação com 4.5% no grupo placebo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0854$ )<sup>17</sup>.

Johnson et al. (2010)<sup>18</sup> randomizaram 177 pacientes com câncer em estágio IV para ser avaliado o uso de THC e CBD no manejo analgésico da dor intensa relacionada ao câncer, com dosagem inicial de 100 mg/ml. Os pacientes foram orientados a aumentar a dose de forma independente até que a dor fosse aliviada, sem limite de dose. O tratamento com extrato de THC:CBD mostrou uma redução estatisticamente significativa na dor em comparação com o placebo (0,67 pontos,  $p = 0,014$ ), enquanto o extrato de THC isolado não demonstrou significância (0,32 pontos,  $p = 0,245$ ). Na análise por intenção de tratar, o grupo THC:CBD teve o dobro de participantes com pelo menos 30% de redução na pontuação da END em comparação com o grupo THC isolado (odds ratio [OR] = 2,81,  $p = 0,006$ ) ou placebo (OR = 1,10,  $p = 0,28$ ).

Conforme o estudo de Portenoy et al. (2012)<sup>19</sup>, 360 pacientes com câncer avançado participaram do estudo para que os pesquisadores obtivessem informações sobre a resposta à dose de Nabiximols, em spray, para analgesia em dor moderada ou intensa não controlada com opioides. Os pacientes foram aleatoriamente designados para um dos três grupos de doses: baixa (1-4 pulverizações/dia), média (6-10 pulverizações/dia) ou alta (11-16 pulverizações/dia). Dentro de cada grupo, os pacientes poderiam receber a dose designada ou placebo (formando



o quarto grupo). Os pacientes foram solicitados a continuar a dosagem usual de opioides sem mudanças, caso requerido.

O desfecho primário, que avaliou a proporção de pacientes relatando alívio de pelo menos 30% da dor, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o medicamento ativo e o placebo ( $p = 0,59$ ), mas quando considerado todo espectro de resposta (0-100%), foi visto um efeito de tratamento em favor dos grupos combinados de Nabiximols ( $p = 0,035$ ). Desse modo, o estudo respalda a conclusão de que o Nabiximols demonstra eficácia analgésica quando utilizado como terapia complementar em uma população de pacientes com câncer que têm dor pouco responsiva aos opioides<sup>19</sup>.

A partir da análise de protocolos de estudo, o protocolo de ERC de Good et al. (2019)<sup>16</sup>, estima-se que 144 pacientes irão utilizar doses de 100 mg de CBD em óleo ou utilizarão placebo, para ser definido o papel dessa substância no manejo dos sintomas relacionados ao câncer. Durante 28 dias, os participantes tomarão doses diárias de CBD sem interromper o tratamento padrão com opioides, de modo que seja perceptível a estabilidade dos sintomas e a dor no câncer, ou se haverá piora ou melhora clínica do quadro geral do paciente.

O ECR de fase 2 de Hassman et al. (2018)<sup>20</sup> comparou o uso de canabinoides inalatórios com sulfato de morfina ou hidromorfina, ou oxicodona para avaliarem o alívio da dor oncológica, no entanto, a dose de canabinoide utilizada nos pacientes não foi especificada. O estudo incluiu 20 pacientes com câncer e expectativa de vida maior que 3 meses, no entanto, os resultados do estudo ainda não foram publicados. De modo semelhante, o estudo de Hawley et al. (2022)<sup>21</sup> busca identificar se o CBD e THC são superiores ao placebo no gerenciamento de sintomas gerais relacionados ao câncer, incluindo a dor, mas os resultados ainda não foram publicados.

### 3.2 Eventos adversos

A partir dos dados obtidos nos estudos selecionados, foi possível verificar efeitos colaterais nos pacientes do grupo intervenção que receberam doses dos derivados da *Cannabis*: CBD e THC isolados, e Nabiximols.

Conforme o estudo de Zylla et al. (2021)<sup>15</sup>, os participantes e os oncologistas responsáveis pelo tratamento completaram questionários no final do estudo, avaliando os benefícios e danos percebidos do uso de *Cannabis* medicinal em uma escala Likert de 7 pontos. O “impacto negativo” médio relatado pelo oncologista responsável pelo tratamento dos participantes foi de 2,5 (mediana=2), sendo 1 = nenhum efeito negativo; 4 = alguns efeitos

negativos; 7 = muitos efeitos negativos. Os dados sugerem que os pacientes que iniciam o tratamento com 2,5 a 5 mg de THC/dia foram capazes de titular até níveis mais elevados de THC sem efeitos colaterais significativos após 30 dias.

No estudo de Lichtman et al. (2018)<sup>17</sup>, dos 397 participantes, 49 foram a óbito devido a causas como embolia pulmonar, pneumonia, suicídio e perfuração gástrica, relacionadas à progressão da neoplasia. Apesar disso, eventos adversos foram observados em uma parcela significativa de participantes nos grupos Nabiximols e placebo. No grupo Nabiximols 70 de 199 participantes (35,2%) experimentaram eventos adversos, incluindo náuseas (8,5%) e tonturas (7,5%), enquanto no grupo placebo 41 de 198 participantes (20,7%) também experimentaram náuseas (5,1%) e tonturas (2,5%).

Notavelmente, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi inferior a 5% em ambos os grupos (dois casos de tratamentos de emergência devido a eventos adversos, como desorientação e alucinações visuais no grupo Nabiximols). Destaca-se a ocorrência de eventos adversos associados ao uso de Nabiximols, sendo náuseas e tonturas os mais comuns<sup>17</sup>.

No estudo de Portenoy et al. (2012)<sup>19</sup>, nos grupos Nabiximols que receberam doses baixas e médias foram relatados sintomas como náusea e comprometimento cognitivo. Dos 90 participantes randomizados para o grupo de dose alta, apenas 59 participantes (66%) puderam continuar com esta dose até o final do estudo. Em contraste, a taxa de eventos adversos que levaram à retirada nos grupos de dose baixa e média foi comparável à do placebo.

Johnson et al. (2010)<sup>18</sup> conduziram um estudo utilizando extrato de THC:CBD e THC isolado, que foram bem tolerados e não apresentaram preocupações de segurança. Efeitos adversos relacionados ao tratamento foram relatados por 106 participantes (60%), incluindo sonolência (grupo THC:CBD: 13%, grupo THC: 14%, grupo placebo: 10%), tontura (grupo THC:CBD: 12%, grupo THC: 12%, grupo placebo: 5%) e confusão mental (grupo THC:CBD: 7%, grupo THC: 2%, grupo placebo: 2%), sendo a maioria de moderada ou leve gravidade. Foi relatado apenas um único caso de síncope, associado ao THC.

A partir dos dados obtidos, verifica-se que os estudos selecionados possuem risco de viés em vários domínios, sendo discutidos na próxima categoria.

### 3.3 Risco de viés

Todos os estudos selecionados possuem risco de viés em todos os domínios da Cochrane Risk of Bias Tool – RoB 2. Verificou-se que no domínio geração de sequência aleatória, 1 estudo apresentou alto risco de viés (14,29%), 2 estudos apresentaram risco pouco claro

(28,57%) e 4 estudos baixo risco (57,14%). Na ocultação de alocação e cegamento dos participantes, 7 estudos apresentaram risco pouco claro (100%).

No domínio ocultação de avaliação de resultados, 2 estudos apresentaram alto risco de viés (28,57%), 2 estudos risco pouco claro (28,57%), e 3 estudos baixo risco (42,86%). Em sequência, no domínio de dados dos resultados incompletos, 1 estudo apresentou alto risco de viés (14,29%), 4 risco pouco claro (57,14%) e 2 baixo risco (28,57%). Assim, na Tabela 2, estão representados os estudos com viés em cada domínio.

**Tabela 2** - Risco de viés dos estudos selecionados

Referências	Domínios				
	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento dos participantes	Ocultação da avaliação de resultados	Dados dos resultados incompletos
Zylla DM, et al., 2021. <sup>15</sup>	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro	Alto	Alto
Good P, et al., 2019. <sup>16</sup>	Baixo	Pouco claro	Pouco claro	Baixo	Pouco claro
Lichtman AH, et al., 2018. <sup>17</sup>	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro
Johnson JR, et al., 2010. <sup>18</sup>	Alto	Pouco claro	Pouco claro	Alto	Pouco claro
Portenoy RK, et al., 2012. <sup>19</sup>	Baixo	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro	Pouco claro
Hassman M, et al., 2018. <sup>20</sup>	Baixo	Pouco claro	Pouco claro	Baixo	Baixo
Hawley P, et al., 2022. <sup>21</sup>	Baixo	Pouco claro	Pouco claro	Baixo	Baixo

Fonte: Autoria própria.

## 4 Discussão

Ao delinear as características dos participantes, observou-se a falta de padronização das doses administradas, a comparação com grupos placebos e a ausência de análise da interação com opioides e tratamentos para o câncer.

A observação de que todos os pacientes incluídos nos estudos estavam em estágio IV da doença destaca uma consideração necessária a ser feita ao interpretar os resultados. É amplamente reconhecido que pacientes em estágios mais avançados de câncer podem apresentar uma carga de sintomas e uma resposta ao tratamento diferente daquela observada em estágios iniciais da doença. Essa observação sugere a necessidade de investigações adicionais para determinar se os efeitos dos produtos derivados da *Cannabis* variam de acordo

com o estágio da doença, o que poderia fornecer informações importantes para o tratamento da dor relacionada ao câncer em diferentes contextos clínicos.

A maioria dos estudos revisados comparou o uso de produtos derivados da *Cannabis* com um grupo placebo<sup>15,16,17,18,19,21</sup>. Embora isso permita avaliar a eficácia dos produtos em relação a um controle inativo, não oferece comparações diretas com os tratamentos convencionais disponíveis. Dito isso, é importante a realização de estudos comparativos adicionais que incluam grupos controle utilizando terapias convencionais para determinar a verdadeira eficácia dos produtos derivados da *Cannabis* no contexto do tratamento da dor relacionada ao câncer. Essa abordagem mais abrangente permitirá uma avaliação mais precisa do papel desses produtos no manejo da dor em pacientes oncológicos.

Uma lacuna importante nos estudos revisados foi a falta de análise da interação entre os opioides, tratamentos para o câncer e os produtos derivados da *Cannabis*<sup>20</sup>. Considerando que os opioides são frequentemente utilizados no controle da dor em pacientes oncológicos<sup>22</sup>, compreender como os produtos derivados da *Cannabis* podem interagir com esses medicamentos é essencial. Estudos futuros devem explorar essa interação potencial para garantir a segurança e eficácia do uso concomitante dessas terapias no manejo da dor em pacientes com câncer. Esta análise mais aprofundada pode informar diretrizes mais precisas para o uso combinado desses tratamentos, otimizando assim a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Foi observado que todos os participantes dos ensaios clínicos tinham câncer em estágio IV. Desse modo, não foi possível identificar o verdadeiro risco-benefício dos derivados da *Cannabis* para tratar a dor no câncer, tendo em vista que os pacientes são considerados casos em estado avançado e em que os medicamentos para a dor são pouco resolutivos. Além disso, a variabilidade de produtos THC, CBD e Nabiximols, e a falta de padronização das doses, são um desafio para a reprodutibilidade dos resultados de ensaios clínicos.

A variabilidade nas doses administradas pode levar a resultados inconsistentes e dificultar a comparação entre os estudos. Uma abordagem mais padronizada na dosagem dos produtos derivados da *Cannabis* poderia fornecer dados mais claros sobre sua eficácia no tratamento da dor relacionada ao câncer. Ademais, investigações adicionais sobre a relação entre a dose administrada e a resposta clínica são necessárias para otimizar o uso desses produtos como parte do tratamento da dor em pacientes oncológicos.

Verificou-se também que os eventos adversos do uso de produtos derivados da *Cannabis* para a dor no câncer são mínimos, sendo comuns no tratamento padrão com opioides como náuseas, vômito e tontura. Também foram observados eventos adversos graves, como o

óbito de pacientes participantes dos estudos<sup>17</sup>, mas nenhum foi relacionado ao uso dos derivados da *Cannabis* e sim ao estágio avançado da doença.

Assim, é necessário que mais ensaios clínicos sejam feitos com doses e produtos padronizados para avaliar melhor a segurança dos derivados da *Cannabis* e diminuir os riscos de viés. Além disso, a realização de ensaios com pacientes em estágios menos avançados de câncer é importante para a verificação da eficácia dos produtos para tratar a dor.

## 5 Conclusão

Foi identificado na presente revisão que o uso de produtos derivados do gênero *Cannabis* no tratamento da dor relacionada ao câncer em comparação com os demais tratamentos para a dor, e placebo, em pacientes oncológicos, é pouco eficaz, não sendo superior aos tratamentos existentes. Embora possa ser utilizado como terapia adjuvante, sua eficácia isolada foi considerada limitada. Portanto, os resultados sugerem que a *Cannabis* não é necessariamente mais efetiva do que as opções terapêuticas convencionais disponíveis para o controle da dor em pacientes oncológicos.

## Referências

1. Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP) 2020. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (accessed February 13, 2024).
2. DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JOD, Correia LMF, Oliveira CMD, Fonseca PRBD. Definition of pain revised after four decades. *Brazilian Journal Of Pain* 2020;3. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>.
3. Clark D. Cicely Saunders. vol. 1. Oxford University Press; 2018. <https://doi.org/10.1093/oso/9780190637934.001.0001>.
4. Hoff PMG. Controle da dor. *Tratado de oncologia*, Rio de Janeiro: Atheneu; 2013, p. 1291–319.
5. Ercolani DS, Hopf LB da S, Schwan L. Dor crônica oncológica: avaliação e manejo. *Acta Médica* 2018;39:151–62.
6. Cancer Pain (PDQ®) - NCI 2024. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq> (accessed February 13, 2024).
7. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2020;33:825–31. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000934>

8. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:153–7. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>
9. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. *Mayo Clinic Proceedings* 2018;93:1842–7. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.005>
10. Owens B. Drug development: The treasure chest. *Nature* 2015;525:S6–8. <https://doi.org/10.1038/525S6a>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15:508–11. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
13. Risk of bias tools - RoB 2 for cluster-randomized trials 2020. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials> (accessed February 13, 2024).
14. Data collection form (for RCTs) 2014. <https://training.cochrane.org/data-collection-form-rcts> (accessed February 13, 2024).
15. Zylla DM, Eklund J, Gilmore G, Gavenda A, Guggisberg J, VazquezBenitez G, et al. A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer* 2021;29:7471–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06301-x>
16. Good P, Haywood A, Gogna G, Martin J, Yates P, Greer R, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC Palliat Care* 2019;18:110. <https://doi.org/10.1186/s12904-019-0494-6>
17. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2018;55:179-188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
18. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010;39:167–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>
19. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A

Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain* 2012;13:438–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>

20. Hassman M, Tetra Bio-Pharma. Inhaled PPP001 Versus Immediate-release Oral Opioids for the Management of Breakthrough Pain in Cancer Subjects: a Randomized, Open Label, Crossover, Comparison Study. *clinicaltrials.gov*; 2021.

21. Hawley P. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Crossover N-of-1 Study Design of the Use of Medicinal Cannabis Oil-Based Extracts for Symptom Management in Cancer Patients. *clinicaltrials.gov*; 2022.

22. Li Y, Ma J, Lu G, Dou Z, Knaggs R, Xia J, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;2021.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011108.pub3>

