

## Uso de canabinóides para o manejo da dor crônica oncológica: Revisão integrativa

### Use of cannabinoids for the management of chronic cancer pain: Integrative review

### Uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor oncológico crónico: Revisión integradora

Recebido: 25/11/2022 | Revisado: 12/12/2022 | Aceitado: 13/12/2022 | Publicado: 18/12/2022

#### **Luiz Otávio Pereira Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0295-4890>  
Universidade de Guarulhos, Brasil  
E-mail: [luiz\\_ops2006@hotmail.com](mailto:luiz_ops2006@hotmail.com)

#### **Amanda Rodrigues Rehem**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-5810>  
Universidade Estadual Paulista, Brasil  
E-mail: [amandarehem@gmail.com](mailto:amandarehem@gmail.com)

#### **Leandro Andrade da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3213-5527>  
Universidade Veiga de Almeida, Brasil  
E-mail: [proflandrade@gmail.com](mailto:proflandrade@gmail.com)

#### **Liliana Scorzoni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0178-6653>  
Universidade de Guarulhos, Brasil  
E-mail: [liliscorzoni@yahoo.com.br](mailto:liliscorzoni@yahoo.com.br)

#### **Resumo**

*Objetivo:* Apresentar publicações expressas na literatura científica mundial sobre o uso do canabinóides no manejo da dor crônica oncológica. *Método:* Revisão integrativa de literatura cuja busca de dados foi realizada utilizando os descritores “*Medical Marijuana*”, “*Cannabinoids*”, “*Cannabis*”, “*Chronic Pain*”, “*Cancer Pain*”, definidas a partir do vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), essas terminologias foram combinadas entre si, utilizando-se o operador booleano AND nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Web of Science (WOS), Cinahl e Scopus via Portal de Periódicos CAPES e Cochrane Library. *Resultados:* Identificou-se, um total de 208 estudos nas referidas bases de dados. Sendo 40 Medline, 01 no LILACS, 0 na SciELO, 89 na base de dados Scopus, 62 no Web of Science, 9 na Cochrane Library e 7 na CINAHL, foram excluídos 27 artigos duplicados, restando 181 artigos. Destes foram excluídos 117 artigos que não tratavam diretamente do objeto desta pesquisa, resultando em uma amostra final de 10 artigos. *Conclusão:* Há evidências pré-clínicas de que o CBD pode abordar várias das vias subjacentes ao câncer, e há evidências pré-clínicas e clínicas de que o CBD pode ser eficaz no tratamento de vários dos sintomas e sinais associados à doença e seu tratamento ortodoxo, no entanto, ainda é escasso na literatura estudos que abordem: administração, esquemas de dosagem e absorção de cannabis medicinal no tratamento do câncer.

**Palavras-chave:** Maconha medicinal; Canabinoides; Cannabis; Dor crônica; Dor do câncer.

#### **Abstract**

*Objective:* To present publications expressed in the world scientific literature on the use of cannabinoids in the management of chronic cancer pain. *Method:* Integrative literature review whose data search was performed using the descriptors “*Medical Marijuana*”, “*Cannabinoids*”, “*Cannabis*”, “*Chronic Pain*”, “*Cancer Pain*”, defined from the vocabulary of Health Sciences Descriptors (DeCS), these terminologies were combined using the Boolean operator AND in the electronic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) via the Library Virtual Health (VHL). Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science (WOS), Cinahl and Scopus via CAPES Journal Portal and Cochrane Library. *Results:* A total of 208 studies were identified in these databases. With 40 in Medline, 01 in LILACS, 0 in SciELO, 89 in the Scopus database, 62 in the Web of Science, 9 in the Cochrane Library and 7 in CINAHL, 27 duplicate articles were excluded, leaving 181 articles. Of these, 117 articles that did not directly address the object of this research were excluded, resulting in a final sample of 10 articles. *Conclusion:* There is preclinical evidence that CBD can address several of the underlying pathways of cancer, and there is preclinical and clinical evidence that CBD can be effective in treating many of the symptoms and signs associated with the disease and its orthodox treatment. , however, studies that address: administration, dosage schedules and absorption of medical cannabis in the treatment of cancer are still scarce in the literature.

**Keywords:** Medical marijuana; Cannabinoids; Cannabis; Chronic pain; Cancer pain.

## Resumen

**Objetivo:** Presentar publicaciones expresadas en la literatura científica mundial sobre el uso de cannabinoides en el manejo del dolor oncológico crónico. **Método:** Revisión integrativa de la literatura cuya búsqueda de datos se realizó utilizando los descriptores “Medical Marijuana”, “Cannabinoids”, “Cannabis”, “Chronic Pain”, “Cancer Pain”, definidos a partir del vocabulario de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), estas terminologías se combinaron mediante el operador booleano AND en las bases de datos electrónicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) y Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science (WOS), Cinahl y Scopus a través de CAPES Journal Portal y Cochrane Library. **Resultados:** Se identificaron un total de 208 estudios en estas bases de datos. Con 40 en Medline, 01 en LILACS, 0 en SciELO, 89 en la base de datos Scopus, 62 en Web of Science, 9 en Cochrane Library y 7 en CINAHL, se excluyeron 27 artículos duplicados, quedando 181 artículos. De estos, se excluyeron 117 artículos que no abordaban directamente el objeto de esta investigación, resultando una muestra final de 10 artículos. **Conclusión:** existe evidencia preclínica de que el CBD puede abordar varias de las vías subyacentes del cáncer, y existe evidencia preclínica y clínica de que el CBD puede ser efectivo en el tratamiento de muchos de los síntomas y signos asociados con la enfermedad y su tratamiento ortodoxo. sin embargo, los estudios que abordan: la administración, los esquemas de dosificación y la absorción del cannabis medicinal en el tratamiento del cáncer aún son escasos en la literatura.

**Palabras clave:** Marihuana medicinal; Cannabinoides; Cannabis; Dolor crónico; Dolor en cáncer.

## 1. Introdução

O uso de canabinóides como modo alternativo de terapia teve um aumento meteórico na última década, seu uso terapêutico remonta a vários séculos (Darkovska-Serafimovska et al., 2018). Há evidências crescentes dos efeitos terapêuticos dos tratamentos à base de canabinóides em várias condições, incluindo náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, dor crônica, epilepsia resistente a medicamentos, espasticidade associada ao câncer, esclerose múltipla e insônia (Lynch et al., 2006). No entanto, o acesso a produtos à base de canabinóides e o conhecimento clínico de iniciação e monitoramento eficazes ainda são escassos, em parte devido à falta de integração adequada de ambientes de saúde ou educação médica formal (Davis, 2016).

A incidência e a mortalidade por câncer vêm crescendo a níveis alarmantes no mundo, dados da Estimativa 2020 de Incidência de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca, 2020), mostram que no Brasil o câncer mais prevalente entre os homens é o de próstata com incidência de 65.840 casos em 2020, e entre as mulheres o de mama com 66.280 novos casos confirmados em 2020. Além disso, de todas as neoplasias malignas diagnosticadas no mundo, o câncer de pele não melanoma é o tipo mais frequente em ambos os sexos, fatores como envelhecimento (Ministério da Saúde, 2021a), crescimento populacional, mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico contribuem para esse aumento (Darkovska-Serafimovska et al., 2018; Lynch et al., 2006).

O conhecimento da complexidade da farmacologia dos canabinóides se expandiu desde a identificação do sistema endocanabinóide em meados da década de 1990 (Davis, 2016), seguido pela descoberta dos receptores canabinóides acoplados à proteína G 1 e 2, e os ligantes endógenos (endocanabinóides): anandamida e 2- araquidoniilglicerol (Makki et al., 2022).

O sistema endocanabinóide está ligado a processos que afetam a modulação da dor, memória, apetite e o sistema imunológico (Davis, 2016; Lynch et al., 2006; Makki et al., 2022). As diferentes espécies de cannabis contém 61 canabinóides e centenas de metabólitos secundários que exercem vários efeitos fisiológicos ao se ligarem a receptores específicos de canabinóides acoplados à proteína G no cérebro e na periferia (Graczyk et al., 2021).

Os três principais compostos que afetam o sistema endocanabinóide humano são tetrahydrocannabinol, canabidiol e canabinol que atuam nos receptores canabinóides 1 e 2 (Verma et al., 2021). O receptor canabinóides 1 é encontrado principalmente no sistema nervoso central e periférico (Davis, 2016; Makki et al., 2022). Também é encontrado no útero, testículos, tecido adiposo, tecido conjuntivo, baço, coração, trato gastrointestinal e fígado (Lynch et al., 2006; Verma et al., 2021). O receptor canabinóides 2 é encontrado principalmente nos órgãos periféricos, principalmente aqueles associados ao sistema imunológico (Eadie et al., 2021).

A literatura sobre cannabis medicinal é focada principalmente nos componentes tetrahidrocanabinol e canabidiol. O tetrahidrocanabinol é a molécula psicoativa que ativa os receptores canabinóides 1 no sistema nervoso central (Bruce et al., 2018). Além de suas propriedades psicoativas, pode produzir efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antioxidantes. O canabidiol é evidenciado como não psicoativo e antagoniza outros canabinóides. O canabidiol é conhecido por produzir efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e antiepilépticos (Murnion, 2015).

Com a carga global de câncer prevista para aumentar para 20 milhões de novos casos até o ano de 2025, uma compreensão da farmacologia dos canabinóides e metabólitos da cannabis em oncologia pode ajudar na aplicação terapêutica da cannabis medicinal em populações de câncer (Inca, 2020).

Medicamentos farmacêuticos à base de canabinóides são aprovados para uso em vários países, apesar de uma conclusão comum na comunidade médica mais ampla de que seu uso carece de evidências adequadas (Davis, 2016; Graczyk et al., 2021). No Canadá, populações com diagnóstico de câncer já utilizam a nabilona (Cesamet®), um canabinóide de molécula única prescrito para controlar náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (Brasil, 2021). O medicamento à base de cannabis nabiximol (Sativex®) é prescrito no tratamento da dor refratária do câncer (Simonian et al., 2020).

Cada vez mais evidências apoiam os canabinóides no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e no controle da dor (Darkovska-Serafimovska et al., 2018). Este estudo se faz relevante para ciência visto que pacientes com câncer recorrem aos canabinóides para alívio sintomático por causa de sua capacidade relatada de diminuir a dor, náusea e anorexia do câncer ou de seus tratamentos (Graczyk et al., 2021; Verma et al., 2021). Há algumas evidências de que os canabinóides parecem ter um papel terapêutico emergente, especialmente em doenças crônicas e como adjuvante no tratamento do câncer (Bruce et al., 2018; Murnion., 2015).

No entanto, apesar do crescente acesso de pacientes com câncer, ainda existem dados limitados sobre os benefícios e riscos da cannabis para o controle dos sintomas relacionados ao câncer (Brasil, 2021) faltam estudos em maior escala sobre seus padrões de uso, especialmente no que diz respeito à dosagem de tetrahidrocanabinol e canabidiol, justificando assim a produção desta pesquisa (Inca, 2020). O objetivo deste estudo é apresentar o estado da arte das publicações expressas na literatura científica mundial sobre a temática dos benefícios terapêuticos dos canabinóides na dor crônica oncológica.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Método que se caracteriza por reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema, de maneira sistemática e ordenada (Page et al., 2020). Foram respeitadas rigorosamente as seis etapas da RIL.

A pergunta de pesquisa foi definida a partir da estratégia PICO, que prevê a definição do participante (P), intervenção (I), comparação (C) e desfecho/ outcomes (O). Pretende-se responder à questão norteadora: Existe eficácia clínica na utilização dos Canabinóides para o tratamento da dor crônica em pacientes com câncer?

Em seguida, os descritores “*Medical Marijuana*”, “*Cannabinoids*”, “*Cannabis*”, “*Chronic Pain*”, “*Cancer Pain*”, foram definidas a partir do vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), por ser uma terminologia comum à pesquisa.

Essas, foram combinadas entre si, utilizando-se o operador booleano AND nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Web of Science (WOS), Cinahl e Scopus via Portal de Periódicos CAPES e Cochrane Library.

A mesma estratégia de busca foi realizada em todas as bases de dados e/ ou bibliotecas eletrônicas. Os critérios de inclusão dos artigos para análise foram: grupo populacional de pessoas que vivem com câncer, publicados entre 2012 e 2022, disponíveis na íntegra, sem distinção de idioma, que tratavam sobre a temática dos benefícios dos canabinóides para o tratamento

da dor crônica em pacientes com câncer. Foram excluídos artigos de opinião, editoriais, artigos duplicados e publicações que não tratassem da temática.

O período de coleta ocorreu nos meses de novembro 2021 a janeiro de 2022. Para a análise dos dados, foi construído um quadro analítico que possibilitou reunir e sintetizar as informações-chave dos estudos.

O instrumento de coleta reuniu as seguintes informações: título, autor(es)/ano de publicação, objetivo, método, principais resultados e nível de evidência. Para avaliar a qualidade da evidência foi implementado o método Oxford Centre for Evidence-based medicine que classifica a evidência em 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5 (Page et al., 2020).

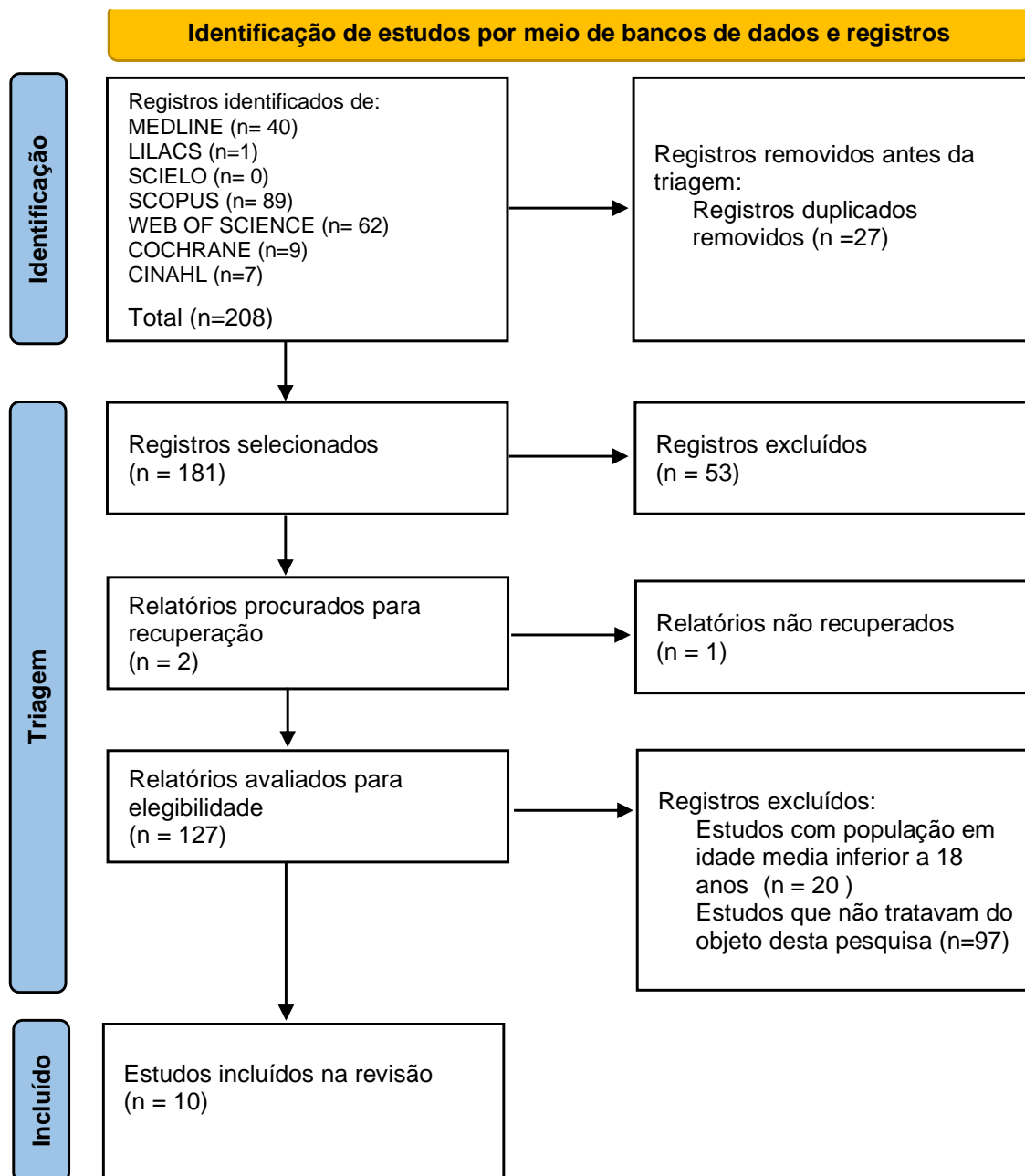
### **3. Resultados e Discussão**

Identificou-se, um total de 208 estudos nas referidas bases de dados, conforme ilustrado na Figura 1, a qual seguiu as recomendações PRISMA (Page et al., 2020) para descrever o processo de busca na literatura. Sendo 40 Medline, um no LILACS, zero na SciELO, 89 na base de dados Scopus, 62 no Web of Science, nove na base da Cochrane Library e sete na CINAHL.

Desses, foram excluídos 27 artigos duplicados com auxílio do software Mendeley. Restando 181 artigos únicos. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos observando-se os critérios de inclusão e exclusão.

Como resultado desse processo, 54 artigos foram excluídos e outros 127 artigos se adequaram aos critérios de elegibilidade. Foram excluídos 119 artigos que não tratavam diretamente do objeto desta pesquisa, 20 artigos tratavam de estudos com crianças e 99 artigos tratavam de outras patologias e não do objeto deste estudo.

**Figura 1** - Identificação e seleção dos artigos pela busca nas bases de dados, adaptado de PRISMA, 2020. São Paulo, SP, Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

Os artigos foram analisados seguindo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-based medicine para determinação do seu nível de evidência científica conforme

Eventuais discordâncias entre os avaliadores, surgidas durante o estágio de seleção, foram trabalhadas e resolvidas mediante consenso, o que resultou em uma amostra final de 10 artigos, conforme Quadro 1.

Iniciou-se, então, a leitura integral e em profundidade desses estudos por dois revisores, independentemente.

**Quadro 1** - Artigos incluídos e caracterizados na Revisão Integrativa. São Paulo, SP, Brasil, 2022.

Título	Autor / Ano / País	Objetivo	Método	Resultados	Nível de Evidência
Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled (Lichtman et al., 2018)	Lichtman et al., 2018 / Alemanha	O objetivo deste estudo é compreender os motivos que levam os médicos da cidade de Sarre prescreverem preparações de cannabis para dor oncológica com relutância	Estudo transversal	Os motivos mais comuns para a prescrição em 136 pacientes (1,9% dos pacientes das instituições) foram esgotamento de terapias estabelecidas (73%) e vontade do paciente (63%). O tipo de dor foi nociceptiva em 35%, neuropática em 34%, nociceptiva-neuropática em 29% e nociplásica em 13%. 95% dos pacientes receberam prescrição de dronabinol. 71% responderam (redução clinicamente relevante da dor ou outros sintomas). Em 29%, a terapia foi descontinuada por ineficácia e/ou efeitos colaterais.	2B
Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases (Darkovska-Serafimovska et al., 2018).	Darkovska-Serafimovska et al., 2018 / Macedônia	O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia das preparações de cannabis para aliviar a dor em pacientes com doenças malignas, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs), que eram predominantemente ensaios duplo-cegos que compararam a preparação de cannabis a um placebo	Revisão Sistemática	Há evidências de que os canabinóides são seguros e modestamente eficazes na dor neuropática e no alívio da dor em pacientes com doenças malignas. A proporção de “respondedores” (pacientes que ao final de 2 semanas de tratamento relataram redução $\geq 30\%$ na intensidade da dor em uma escala de 0-10, que é considerada clinicamente importante) foi de 43% em comparação com placebo (21%).	2A
Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process (Bhaskar et al., 2021).	Bhaskar et al., 2021 / Canadá	Apresentar orientações para o uso seguro de cannabis medicinal e ensaios clínicos recentes sobre cannabis e dor.	Estudo Transversal	Houve consenso de que a cannabis medicinal pode ser considerada para pacientes com dor neuropática, inflamatória, nociplásica e mista. Três protocolos de tratamento foram desenvolvidos.	2B
Demographics, Pain Characteristics and Diagnostic Classification Profile of Chronic Non-Cancer Pain (Lakha et al., 2021).	Lakha et al., 2020 / Canadá	Este estudo procura delinear o papel da cannabis e dos canabinóides na gestão da dor do câncer, e oferece uma visão sobre a prática canadense.	Estudo de Revisão	Estudo de coorte usando nabiximols na dor do câncer avançado em pacientes já otimizados com opioides por mais de 3 semanas, demonstrou melhora na pontuação média de dor. Um grande estudo observacional de pacientes com câncer usando cannabis ao longo de 6 meses demonstrou uma diminuição do número de pacientes com dor intensa e diminuição uso de opioides, enquanto o número de pacientes que relataram boa qualidade de vida aumentou.	3A

<p>Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients (Fanelli et al., 2017).</p>	<p>Fanelli et al., 2017 / Itália</p>	<p>Este artigo apresenta uma análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes com dor crônica tratados em um centro PinHub ao longo de um ano, a fim de fornecer informações sobre experiência italiana com uso legalizado de cannabis para pacientes crônicos dor. O ponto final deste estudo foi a avaliação e identificação das indicações clínicas e dosagens utilizadas atualmente no centro de segundo nível de terapia da dor.</p>	<p>Estudo de Coorte</p>	<p>As concentrações de canabinóides iniciais e de acompanhamento variaram consideravelmente. No seguimento inicial, 76,2% dos pacientes continuaram o tratamento, e &lt;15% interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais (nenhum dos quais foi grave). A partir dos dados iniciais, determinamos que o tratamento parece ser eficaz e seguro, embora sejam necessários mais dados e ensaios subsequentes para melhor investigar sua indicação clínica ideal.</p>	<p>2B</p>
<p>Multifaceted health hazards and health benefits of Cannabis sativa and its phytochemical (Datta et al., 2021).</p>	<p>Datta et al., 2021 / Alemanha</p>	<p>Buscar evidencia sobre a eficácia, tolerabilidade e segurança dos canabinóides em medicina paliativa.</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise</p>	<p>Não encontramos evidências convincentes, imparciais e de alta qualidade sugerindo que os canabinóides sejam valiosos para anorexia ou caquexia em pacientes com câncer ou HIV.</p>	<p>1A</p>
<p>Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician (Beaulieu et al., 2016).</p>	<p>Beaulieu et al., 2016 / EUA</p>	<p>Busca de evidências que suportem uma abordagem longitudinal entre os pacientes com dor crônica que fazem uso de Canabinóides.</p>	<p>Estudo de Coorte</p>	<p>A neuropatia foi a condição de dor mais comum (67%), seguida de doença inflamatória intestinal (19%). Dos entrevistados, 94% (IC 95% 92–97%) acharam que o estudo deveria ser feito, 85% (IC 95% 81–88%) certamente ou provavelmente se inscreveriam se solicitados, 76% (IC 95% 72-81%) participariam por 1 ano e 59% (IC 95% 54–64%) responderia às perguntas pelo menos diariamente. A idade avançada foi o único fator associado à menor disposição para participar, menor disposição para participar por 1 ano e menor disposição para responder a perguntas pelo menos diariamente</p>	<p>2A</p>
<p>Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer (Chapman et al., 2020).</p>	<p>Chapman et al., 2020 / Italia</p>	<p>Compreender se os pacientes elegíveis para a terapia com canabinóides sentem a evolução do tratamento, visto que há evidências de que os pacientes são mal-informados sobre seus benefícios.</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p>Na pesquisa mostra que a maioria dos pacientes italianos com câncer conhece cannabis medicinal e um terço deles nem consideraram usar cannabis para tratar um (ou mais) de seus próprios problemas de saúde. Ao mesmo tempo, são mal informados e não costumam pedir informações sobre cannabis medicinal aos profissionais de saúde, mesmo sentindo os efeitos do tratamento.</p>	<p>3B</p>

A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in USA (Jugl et al., 2021).	Jugl et al., 2019 / EUA	O objetivo deste estudo foi desenvolver diretrizes de aconselhamento ao paciente para o uso de canabinóides no tratamento de CINV e dor crônica.	Revisão Sistemática	Medicamentos de cannabis tornaram-se mais prevalentes pela aprovação de legisladores em vários países. Assim, farmacêuticos e profissionais de saúde devem aconselhar os pacientes de forma eficaz sobre o seu uso. Esta diretriz precisa ser testada para avaliar sua utilidade em pacientes.	3A
Cannabinoids for symptom management and cancer therapy (Davis, 2016).	Davis et al., 2016	Determinar os benefícios e malefícios dos Canabinóides para dor crônica em pacientes com ou sem câncer.	Revisão Sistema e Meta-análise	Evidências de certeza moderada a alta mostram que cannabis medicinal não inalado ou canabinóides resulta em uma pequena a muito pequena melhora na alívio da dor, funcionamento físico e qualidade do sono em pacientes com dor crônica, juntamente com vários efeitos colaterais adversos transitórios, em comparação com placebo.	1A

Fonte: Autores (2022).

As estimativas de prevalência de dor crônica provavelmente variam dependendo da amostra da população pesquisada e do método de avaliação (Inca, 2020). A revisão sistemática de Darkovska-Serafimovska et al. (2018) aponta que as terapias para o tratamento da dor crônica incluem vários agentes farmacológicos como antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina e analgésicos opióides.

O estudo transversal de Bass et al. (2020) mostra que, embora a qualidade do tratamento farmacológico da dor tenha melhorado ligeiramente na última década, 1 em cada 3 pacientes, em média, não recebem medicação para dor considerada adequada para a intensidade da dor experimentada (Abrams, 2019). Esta evidência vai de encontro ao resultado de Bhaskar et al. (2021) onde aponta que os opióides oferecem alívio limitado da dor e estão associados a efeitos adversos. Seu uso prolongado provoca inúmeras alterações celulares responsáveis pelo desenvolvimento de três fenômenos clínicos: tolerância, síndrome de abstinência e dependência, a gravidade dos sintomas depende da substância envolvida, dose e tempo de uso (Eadie et al., 2021; Graczyk et al., 2021; Verma et al., 2021).

É importante lembrar que a terapia crônica com opioide pode causar dependência (Beaulieu et al., 2016; Bhaskar et al., 2021; Jugl et al., 2021). Surpreendentemente, as barreiras para o tratamento eficaz da dor permaneceram praticamente as mesmas nas últimas décadas (Bruce et al., 2018; Datta et al., 2021; Fanelli et al., 2017). A falta de conhecimento sobre avaliação e manejo da dor entre os médicos ainda é muito comum, afirma Lakha et al. (2021) em seu estudo de revisão.

A overdose de opióides é uma realidade vivida por muitos dependentes, principalmente devido à prescrição excessiva para o tratamento da dor crônica e ao mercado de drogas ilícitas (Maida & Daeninck, 2016). A overdose de opióides é responsável por aproximadamente 69.000 mortes em todo o mundo, enquanto cerca de 15 milhões de pessoas são viciadas (Eadie et al., 2021; Verma et al., 2021).

A pesquisa de Fanelli et al. (2017) traz informações sobre os efeitos colaterais do abuso de opióides que incluem náusea, depressão respiratória, sedação, euforia, constipação, retenção urinária e coceira. Os efeitos colaterais da overdose de opióides incluem pupilas pontuais, sonolência, cianose, respiração lenta, perda de consciência e até morte (Black et al., 2019).

Por outro lado, o estudo de Datta et al. (2021) relata que os canabinóides têm se mostrado promissores como analgésicos para o tratamento de dores inflamatórias e neuropáticas. Também há evidências de um papel do sistema endocanabinóide no



controle dos estados emocionais, e os canabinóides podem ser úteis na redução e palição dos sintomas de transtorno de estresse pós-traumático e transtornos ansiolíticos (Ministério da Saúde, 2021c; Bruce et al., 2018; Datta et al., 2021).

Estudos neste campo são limitados, por dificuldades associadas às estimativas de dosagem padronizadas (Mücke et al., 2018) e a incapacidade de avaliar com precisão as atividades biológicas dos compostos da cannabis e produtos derivados, afirma a pesquisa de Beaulieu et al. (2016). Em paralelo o estudo de Chapman et al. (2020) apontam que os efeitos analgésicos de *Cannabis sativa* e seus metabólitos secundários os tornaram ferramentas promissoras no combate à crise dos opióides (Davis, 2016; Maida & Daeninck, 2016). Isso é confirmado pela presença de receptores canabinóides em neurônios periféricos, espinhais e supraespinhais associados à modulação da sinalização nociceptiva e a implicação de ECS na retirada da dependência de opiáceos (Ministério da Saúde, 2021c).

Neste sentido a pesquisa de Jugl et al. (2021) explorou as taxas de prescrição de opióides em 19 estados onde a cannabis medicinal é legal. Os resultados deste estudo mostram que, nesses estados, as prescrições de opióides diminuíram (Jugl et al., 2021). O estudo de Davis (2016), aponta que os canabinóides também podem ter um perfil de efeitos colaterais mais seguro, menor potencial de abuso e pode até ser usada para tratar alguns efeitos colaterais do uso de opióides, como náusea (Darkovska-Serafimovska et al., 2018; Simonian et al., 2020).

#### 4. Conclusão

Atualmente a terapêutica a base de canabinóides ainda é controversa em meio ao crescente interesse da comunidade científica. As evidências clínicas ainda são limitadas e de baixa qualidade, falta treinamento médico e existem poucos especialistas neste segmento da medicina.

O objetivo proposto por esta pesquisa foi alcançado, uma síntese sobre o conhecimento foi elaborada trazendo o estado da arte.

Algumas limitações foram encontradas durante o percurso, como a baixa quantidade de estudos e ensaio clínicos com evidências robustas. Não foram encontrados estudos em larga escala nacional que pudessem retratar a realidade brasileira. Existem dez medicamentos à base de canabinóides autorizados pela Anvisa e mais cinco aguardando deliberação.

O contexto deste conhecimento permitirá uma melhor avaliação da eficácia a medida que o acesso a essa terapêutica aumenta. A compreensão contínua da complexa farmacologia desta planta e a capacidade de modular o sistema endocanabinóide podem trazer grandes benefícios centrados nos sintomas da população em tratamento com quimio ou radioterapia.

As evidências desta revisão sugerem que estudos futuros devam enfatizar investigações sobre a administração, esquemas de dosagem e absorção dos canabinóides para explorar ainda mais sua aplicação no tratamento da dor oncológica.

#### Referências

- Abrams D. I. (2019). Should Oncologists Recommend Cannabis?. *Current treatment options in oncology*, 20(7), 59. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0659-9>
- Bass, J., & Linz, D. R. (2020). A Case of Toxicity from Cannabidiol Gummy Ingestion. *Cureus*, 12(4), e7688. <https://doi.org/10.7759/cureus.7688>
- Beaulieu, P., Boulanger, A., Desroches, J., & Clark, A. J. (2016). Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 63(5), 608–624. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0598-x>
- Bhaskar, A., Bell, A., Boivin, M., Briques, W., Brown, M., Clarke, H., Cyr, C., Eisenberg, E., de Oliveira Silva, R. F., Frohlich, E., Georgius, P., Hogg, M., Horsted, T. I., MacCallum, C. A., Müller-Vahl, K. R., O'Connell, C., Sealey, R., Seibolt, M., Sihota, A., Smith, B. K., & Moulin, D. E. (2021). Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *Journal of cannabis research*, 3(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>
- Black, N., Stockings, E., Campbell, G., Tran, L. T., Zagic, D., Hall, W. D., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 6(12), 995–1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8)

- Bruce, D., Brady, J. P., Foster, E., & Shattell, M. (2018). Preferences for Medical Marijuana over Prescription Medications Among Persons Living with Chronic Conditions: Alternative, Complementary, and Tapering Uses. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 24(2), 146–153. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0184>
- Chapman, E. J., Edwards, Z., Boland, J. W., Maddocks, M., Fettes, L., Malia, C., Mulvey, M. R., & Bennett, M. I. (2020). Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliative medicine*, 34(4), 444–453. <https://doi.org/10.1177/0269216319896955>
- Darkovska-Serafimovska, M., Serafimovska, T., Arsova-Sarafinovska, Z., Stefanoski, S., Keskovski, Z., & Balkanov, T. (2018). Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *Journal of pain research*, 11, 837–842. <https://doi.org/10.2147/JPR.S160556>
- Datta, S., Ramamurthy, P. C., Anand, U., Singh, S., Singh, A., Dhanjal, D. S., Dhaka, V., Kumar, S., Kapoor, D., Nandy, S., Kumar, M., Koshy, E. P., Dey, A., Proćków, J., & Singh, J. (2021). Wonder or evil?: Multifaceted health hazards and health benefits of *Cannabis sativa* and its phytochemicals. *Saudi journal of biological sciences*, 28(12), 7290–7313. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.036>
- Davis M. P. (2016). Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 14(7), 915–922. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0094>
- Eadie, L., Lo, L. A., Christiansen, A., Brubacher, J. R., Barr, A. M., Panenka, W. J., & MacCallum, C. A. (2021). Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. *Frontiers in psychiatry*, 12, 638962. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.638962>
- Fanelli, G., De Carolis, G., Leonardi, C., Longobardi, A., Sarli, E., Allegri, M., & Schatman, M. E. (2017). Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. *Journal of pain research*, 10, 1217–1224. <https://doi.org/10.2147/JPR.S132814>
- Graczyk, M., Łukowicz, M., & Dzierzanowski, T. (2021). Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 12, 620073. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620073>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2020). *Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Jugl, S., Okpeku, A., Costales, B., Morris, E. J., Alipour-Haris, G., Hincapie-Castillo, J. M., Stetten, N. E., Sajdeya, R., Keshwani, S., Joseph, V., Zhang, Y., Shen, Y., Adkins, L., Winterstein, A. G., & Goodin, A. (2021). A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. *Medical cannabis and cannabinoids*, 4(1), 21–42. <https://doi.org/10.1159/000515069>
- Lakha, S. F., Deshpande, A., Assimakopoulos, D., & Mailis, A. (2021). Demographics, Pain Characteristics and Diagnostic Classification Profile of Chronic Non-Cancer Pain Patients Attending a Canadian University-Affiliated Community Pain Clinic. *Pain and therapy*, 10(2), 1413–1426. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00301-9>
- Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Kornyeveva, E., & Fallon, M. T. (2018). 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*, 55(2), 179–188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
- Lynch, M. E., Young, J., & Clark, A. J. (2006). A case series of patients using medicinal marihuana for management of chronic pain under the Canadian Marihuana Medical Access Regulations. *Journal of pain and symptom management*, 32(5), 497–501. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.016>
- Maida, V., & Daeninck, P. J. (2016). A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 23(6), 398–406. <https://doi.org/10.3747/co.23.3487>
- Makki, I., Zheng-Lin, B., & Kohli, M. (2022). Medical marijuana knowledge and attitudes amongst internal medicine residents. *BMC primary care*, 23(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01651-9>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T. (2021a). *Opioides fortes (fentanila, oxycodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica TT - Strong opioids (fentanyl, oxycodone and buprenorphine) for the treatment of chronic pain*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/p5k8h>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T. (2021c). *Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia TT - Pregabalin for Pain Treatment neuropathic and fibromyalgia*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wrwe6>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T (2021b). *Tramadol para o tratamento da dor crônica TT - Tramadol for the treatment of chronic pai.*, <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/mhpdf>
- Mücke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., Radbruch, L., Häuser, W., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(2), 220–234. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12273>
- Murnion, B. (2015). Medicinal cannabis. *Australian prescriber*, 38(6), 212–215. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.072>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Simonian, J. S., Varanasi, S., Richards, G. J., Van Nguyen, A., Diaz-Fong, J. P., & Le, J. (2020). A critical narrative review of medical cannabis in pediatrics beyond epilepsy, part III: chemotherapy-induced nausea and vomiting and inflammatory bowel disease. *Pediatric Medicine*, 3. <https://doi.org/10.21037/pm-20-70>

- Verma, R., Hoda, F., Arshad, M., Iqbal, A., Siddiqui, A. N., Khan, M. A., Haque, S. E., Akhtar, M., & Najmi, A. K. (2021). Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. *Medical cannabis and cannabinoids*, 4(1), 43–60. <https://doi.org/10.1159/000515042>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2020). *Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Jugl, S., Okpeku, A., Costales, B., Morris, E. J., Alipour-Haris, G., Hincapie-Castillo, J. M., Stetten, N. E., Sajdeya, R., Keshwani, S., Joseph, V., Zhang, Y., Shen, Y., Adkins, L., Winterstein, A. G., & Goodin, A. (2021). A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. *Medical cannabis and cannabinoids*, 4(1), 21–42. <https://doi.org/10.1159/000515069>
- Lakha, S. F., Deshpande, A., Assimakopoulos, D., & Mailis, A. (2021). Demographics, Pain Characteristics and Diagnostic Classification Profile of Chronic Non-Cancer Pain Patients Attending a Canadian University-Affiliated Community Pain Clinic. *Pain and therapy*, 10(2), 1413–1426. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00301-9>
- Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Kornyeveva, E., & Fallon, M. T. (2018). 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*, 55(2), 179–188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
- Lynch, M. E., Young, J., & Clark, A. J. (2006). A case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian Marijuana Medical Access Regulations. *Journal of pain and symptom management*, 32(5), 497–501. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.016>
- Maida, V., & Daeninck, P. J. (2016). A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 23(6), 398–406. <https://doi.org/10.3747/co.23.3487>
- Makki, I., Zheng-Lin, B., & Kohli, M. (2022). Medical marijuana knowledge and attitudes amongst internal medicine residents. *BMC primary care*, 23(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01651-9>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T. (2021a). *Opioides fortes (fentanila, oxiconona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica TT - Strong opioids (fentanyl, oxycodone and buprenorphine) for the treatment of chronic pain*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/p5k8h>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T. (2021c). *Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia TT - Pregabalin for Pain Treatment neuropathic and fibromyalgia*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wrwe6>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde T. (2021b). *Tramadol para o tratamento da dor crônica TT - Tramadol for the treatment of chronic pain*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/mhpdf>
- Mücke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., Radbruch, L., Häuser, W., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(2), 220–234. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12273>
- Murnion B. (2015). Medicinal cannabis. *Australian prescriber*, 38(6), 212–215. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.072>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Simonian, J. S., Varanasi, S., Richards, G. J., Van Nguyen, A., Diaz-Fong, J. P., & Le, J. (2020). A critical narrative review of medical cannabis in pediatrics beyond epilepsy, part III: chemotherapy-induced nausea and vomiting and inflammatory bowel disease. *Pediatric Medicine*, 3. <https://doi.org/10.21037/pm-20-70>
- Verma, R., Hoda, F., Arshad, M., Iqbal, A., Siddiqui, A. N., Khan, M. A., Haque, S. E., Akhtar, M., & Najmi, A. K. (2021). Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. *Medical cannabis and cannabinoids*, 4(1), 43–60. <https://doi.org/10.1159/000515042>