

Utilização de canabinoides no controle da dor, na qualidade de vida e no efeito poupador de opioides em pacientes com câncer: revisão sistemática

Effects of cannabinoids on pain control, quality of life and opioid-sparing in cancer patients: systematic review

Sílvia Silva Sá¹, Cecília Melo-Alvim², Paulo Reis-Pina¹

DOI 10.5935/2595-0118.20230061-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os canabinoides, como o delta-9-tetrahydrocannabinol e o canabidiol, possuem propriedades terapêuticas que podem ser úteis em pacientes oncológicos. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso de canabinoides no controle da dor, na melhoria da qualidade de vida, e no efeito poupador de opioides em pacientes com câncer avançado.

CONTEÚDO: Realizou-se uma revisão sistemática sobre a evidência da utilização de canabinoides em pacientes com câncer avançado, relativamente a: 1) Controle da dor; 2) Qualidade de vida; e 3) Efeito poupador de opioides. Foram buscados artigos na Pubmed, *Web of Science* e Cochrane, em inglês, publicados entre 2011 e 2022, com os filtros “randomized controlled trials” e “clinical trials”. Aceitaram-se como “intervenção” qualquer uso de formulações orais de canabinoides e como “controle” o uso de placebo. Fez-se análise de viés com as ferramentas da Cochrane RoB 2 e ROBINS-I. Seguiu-se a Declaração PRISMA 2020. Foram incluídos 10 estudos, com 1169 participantes, a maioria com risco moderado de viés. Os estudos provinham de Austrália (n=4), Canadá (n=1), Israel (n=1), México (n=1), Reino Unido (n=1); dois eram multinacionais. Oito eram ensaios randomizados controlados com placebo; dois eram não randomizados. A formulação mais usada foi *spray* bucal de nabiximóis. Os canabinoides proporcionam uma melhoria clínica do controle da dor. A evidência da melhoria da qualidade de vida com canabinoides é

inconclusiva. Os canabinoides não afetam a dose diária de opioides na dor oncológica refratária. Não se pode afirmar que o uso de canabinoides tem um efeito poupador de opioides.

CONCLUSÃO: É necessário incrementar a investigação sobre a prescrição de canabinoides em indivíduos com câncer e outras doenças progressivas, com comorbidades e polimedicação, em diferentes contextos de saúde.

Descritores: Analgésicos, Canabinoides, Câncer, Cuidados paliativos na terminalidade da vida, Dor do câncer, Opioides, Qualidade de vida.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cannabinoids, such as delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, have several therapeutic properties that may be useful in medicine. The objective of this study was to analyze the impact of cannabinoid use on pain control, quality of life and opioid-sparing in patients with advanced cancer.

CONTENTS: A systematic review of the evidence for the use of cannabinoids in patients with advanced cancer was conducted on: 1) Pain control; 2) Quality of life; and 3) Opioid-sparing effect. Pubmed, Web of Science and Cochrane databases were searched for articles, written in English, published between January 1, 2011, and December 31, 2022, with the filters “randomized controlled trials” and “clinical trials”. Using oral formulations of cannabinoids was accepted as “intervention” and placebo as “control”. Risk of bias analysis was performed with Cochrane’s RoB 2 and ROBINS-I tools. This review followed the 2020 PRISMA-statement. Ten studies were included, with 1169 participants, most with moderate risk of bias. The studies were from Australia (n=4), Canada (n=1), Israel (n=1), Mexico (n=1), The United Kingdom (n=1); two were multinational. Eight were randomized, placebo-controlled trials; two were non-randomized studies. The most used formulation was nabiximols oral spray. Cannabinoids provide a clinical improvement in pain control. Evidence of improved quality of life with cannabinoids is inconclusive. Cannabinoids do not affect the daily dose of opioids in refractory cancer pain. Cannabinoid use cannot be said to have an opioid-sparing effect.

CONCLUSION: It is necessary to expand research on the prescription of cannabinoids in individuals with cancer and other progressive diseases, with several comorbidities and multiple medications, in different health contexts.

Keywords: Analgesics, Cancer, Cancer pain, Cannabinoids, Opioid, Palliative care, Quality of life.

Sílvia Silva Sá – <https://orcid.org/0009-0008-8922-9835>;
Cecília Melo-Alvim – <https://orcid.org/0000-0002-8556-6657>;
Paulo Reis-Pina – <https://orcid.org/0000-0002-4665-585X>.

1. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal, Estremadura, Portugal.
2. Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal, Estremadura, Portugal.

Apresentado em 08 de junho de 2023.

Aceito para publicação em 10 de agosto de 2023.

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

DESTAQUES

- Existe evidência sobre a melhoria clínica do controle da dor com canabinoides.
- A evidência da melhoria da qualidade de vida com canabinoides é inconclusiva; porém o seu uso não prejudica a qualidade de vida dos pacientes com câncer.
- Não existe evidência de que o uso de canabinoides tenha um efeito poupador de opioides nos pacientes com dor oncológica.

Correspondência para:

Paulo Reis-Pina

E-mail: paulopina@medicina.ulisboa.pt

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

A dor crônica (DC) afeta mais de 30% das pessoas em todo o mundo¹, representando um enorme fardo pessoal e econômico, sendo um motivo comum para a procura de atendimento médico².

Os opioides são comumente prescritos para a DC³, no entanto, eles fornecem benefícios apenas para determinados pacientes. Estudo⁴ contendo 96 estudos, encontraram evidências de alta certeza de que, em comparação com o placebo, os opioides fornecem alívio importante da dor para 12% dos pacientes para os quais são prescritos os opioides. Além disso, os opioides estão associados a efeitos adversos que dependem da dose⁵. Existe um interesse considerável em terapias que possam permitir que pacientes com DC em uso de terapia com opioides reduzam as doses necessárias para o tratamento da dor. Uma abordagem promissora é adicionar terapia com cannabis, cujas evidências científicas, sugerem que podem ser igualmente eficazes aos opioides para reduzir a dor e melhorar o funcionamento físico entre pessoas que vivem com DC⁴. Estudos experimentais mostraram que os opioides e a cannabis têm sistemas de transdução de sinal semelhantes⁶, e estudos observacionais demonstraram que as taxas de mortalidade relacionada aos opioides diminuíram após a legalização da cannabis^{7,8}.

A planta *cannabis sativa* contém quase 500 compostos bioativos, possuindo mais de 140 canabinoides diferentes⁹. Os canabinoides mais estudados são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo o THC o componente mais psicoativo e eufórico¹⁰. Os benefícios destes compostos incluem analgesia, anti-emese, relaxamento muscular, melhoria na qualidade de vida (QV), entre outros⁹. Os efeitos adversos podem ser superados clinicamente com uma titulação gradual de THC¹¹. O CBD é menos tóxico, mesmo em doses altas, possuindo efeitos ansiolíticos, antipsicóticos, anti-inflamatórios, antioxidantes, anticonvulsivantes e neuroprotetores¹². Postula-se que o CBD possa reduzir os efeitos psicotrópicos adversos do THC¹³. Os preparados de *cannabis sativa* com um extrato padronizado de THC e CBD chamam-se nabiximóis¹⁴.

Entre os canabinoides, existe incerteza relativamente ao melhor produto/combinção para controlar um sintoma específico, via de administração e melhor posologia¹⁵. Ignora-se se o tipo/dose de canabinoide adequado para uma situação clínica, pode ser igualmente aplicado em outra⁹. Há preocupações sobre a segurança e interação com outros fármacos, mormente pelo sinergismo entre receptores canabinoides e opioides no sistema antinociceptivo¹⁶. O efeito poupador de opioides (EPO) concedido pela utilização da cannabis medicinal para DC permanece incerto. Entre 64% e 77% dos pacientes com DC que responderam a pesquisas transversais relataram redução no uso de opioides a longo prazo após adicionando cannabis medicinal ao seu tratamento^{17,18}. Uma revisão sistemática concluiu que estudos pré-clínicos forneceram evidências robustas para os efeitos poupadores de opioides da cannabis¹⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso de canabinoides no controle da dor, na melhoria da QV, e no efeito poupador de opioides em pacientes com câncer avançado.

CONTEÚDO

Realizou-se este estudo sobre a evidência da utilização de canabinoides em pacientes com câncer avançado, relativamente a: 1) controle

da dor; 2) QV; e 3) EPO. Foram efetuadas buscas na Medline/Pubmed, Cochrane e *Web of Science*. A última busca ocorreu em 03 de janeiro de 2023.

Foram utilizados os termos: “*Cannabinoid**” AND (“*Cancer** OR “*Neoplasm** OR “*Antineoplastic Agents**”) AND (“*palliative care** OR “*refractory** OR “*Advanced**”), identificados nos Títulos e *Abstracts*. Usaram-se como filtros: “randomized controlled trials”, “clinical trials”. Pesquisaram-se artigos em língua inglesa, publicados entre 01 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2022. Não foi efetuada qualquer busca manual.

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos (≥18 anos), com câncer em fase avançada. Intervenções- todas as prescrições médicas de canabinoides, em diversas formulações (pulverizações bucais, cápsulas orais, soluções de óleos). Comparadores – qualquer um, sobretudo placebo. Desfechos- controle da dor; QV; EPO. Todos os estudos tinham mais de 10 participantes e utilizaram escalas/questionários validados, reconhecidos internacionalmente.

Dos artigos encontrados foram excluídos: os repetidos, tipos de estudo diferentes; intervenções diferentes; amostra pequena; ensaios pré-clínicos; população diferente; e dose de canabinoide oculta. Os títulos dos artigos foram rastreados pelo primeiro autor. Os artigos considerados elegíveis foram selecionados para análise integral por dois revisores independentes (SS, PRP). Em caso de discordância sobre a inclusão/exclusão chegou-se a um consenso por diálogo. Os dados extraídos foram comparados e qualquer discrepância foi resolvida por consenso. Todos os artigos incluídos explicitaram o protocolo aplicado, o modo como os resultados foram coletados e as metodologias envolvidas.

O texto completo dos artigos foi avaliado quanto aos critérios de elegibilidade por dois investigadores independentes (SS, PRP). Não foram contatados os autores dos artigos para obter outras informações. Não foram usadas ferramentas de automatização.

Lista de dados

Os dados foram buscados para os três desfechos: controle da dor, QV, EPO. Os artigos incluídos precisavam abordar ao menos um dos desfechos.

Os dados foram também buscados para outras variáveis: autores e país de origem; ano de publicação; desenho do estudo; objetivos do estudo; local e amostra; tipo de intervenção; grupo controle; principais desfechos; observações.

Avaliação do risco de viés dos estudos

Os estudos randomizados e não randomizados foram avaliados recorrendo às ferramentas da Cochrane RoB 2,²⁰ e ROBINS-I,²³ respectivamente.

Medidas de efeito

Nos estudos que compararam canabinoides e placebo, a medição dos resultados foi por comparação entre início e o fim da intervenção em ambos os grupos, sendo usado sobretudo o valor de p como medida de efeito.

Nos estudos que apresentaram resultados após tratamento com canabinoides, as medidas de efeito utilizadas foram sobretudo as diferenças de médias ou diferenças percentuais.

Pelo reduzido número de estudos e heterogeneidade, optou-se por não realizar uma meta-análise. Foi realizada uma análise qualitativa dos estudos.

Para melhor sintetizar a informação decidiu-se agrupar os resultados segundo os desfechos: 1) Controle da dor; 2) QV; e 3) EPO.

RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 172 artigos. Após a remoção dos duplicados, foram examinados 145 artigos, com base no título/*abstract*, eliminando 92. Dos sobranes, excluíram-se artigos devido a: tipos de estudo diferentes (n=16); intervenções diferentes (n=12); poucos participantes (n=4); ensaios pré-clínicos (n=4); população diferente (n=3); dose de canabinoide oculta (n=1). Foram incluídos 10 artigos. O processo de seleção foi descrito no diagrama de fluxo²² apresentado na figura 1.

Características dos estudos

Foram incluídos 10 artigos com um total de 1169 participantes, com idades médias entre 55 e 67 anos. Os estudos provinham de cinco continentes, sendo alguns multinacionais: Oceania (n=4), Europa (n=3), América (do Norte, n=3; do Sul, n=2), Ásia (n=1) e África (n=1).

As características dos estudos desta revisão encontram-se na tabela 1. Estudo randomizado controlado (RCT)²³ com 144 pacientes com câncer avançado, para avaliar a eficácia de CBD no controle de sintomas, QV, segurança e EPO. Ao grupo de intervenção foi prescrita

uma solução oral de óleo de CBD (100 mg/mL); ao grupo de controle foi prescrito placebo. Houve titulação de dose durante 14 dias e manutenção até aos 28 dias²³.

Ensaio clínico com 25 pacientes com câncer avançado,²⁴ para avaliar a eficácia analgésica de THC/CBD, a QV e a segurança. Ao grupo de intervenção foi prescrito *spray* bucal de THC/CBD (1,25mg/1,25mg numa pulverização); ao grupo de controle foi prescrito placebo. As doses foram tituladas durante nove dias, mantidas durante 10-15 dias e houve acompanhamento nos 16-30 dias seguintes²⁴.

Outro randomized controlled trial (RCT) com 81 pacientes²⁵ com câncer em qualquer estágio, que faziam quimioterapia intravenosa. O objetivo era avaliar o efeito de THC/CBD na náusea e vômito, QV e segurança. O desenho incluía três ciclos: 1.º ciclo (1-4 cápsulas 8/8h de THC 2,5mg/CBD 2,5mg, via oral); 2.º ciclo (placebo), cruzando os participantes; e 3.º ciclo (o participante escolhia o seu favorito canabinoide ou placebo). Os ciclos 1+2 foram concluídos por 72 participantes²⁵.

Ensaio prospetivo²⁶ aberto, com dois braços, com 21 pacientes com câncer metastático ou localmente avançado. O objetivo era avaliar o efeito dos canabinoides no controle de sintomas, na QV, no EPO e segurança. A um grupo foi prescrita solução oral de óleo de CBD (100mg/mL); ao outro grupo solução de óleo de THC (10mg/mL). As doses foram aumentadas segundo protocolo, depois mantidas por 14, idealmente por 28 dias²⁶.

Ensaio clínico com 24 pacientes²⁷, com câncer (87,5% faziam quimioterapia), para avaliar o efeito de THC/CBD no apetite, na QV e na segurança. Foram prescritas cápsulas orais de THC/CBD (9,5mg/0,5 mg) 12/12h durante seis meses²⁷.

RCT (fase III), multicêntrico²⁸ com 380 pacientes, com câncer avançado e com DC refratária a opioides. O objetivo era avaliar o efeito de nabiximóis no controle de sintomas, na QV, e no EPO. Ao grupo de intervenção foi prescrito *spray* bucal de nabiximóis (THC 27mg/mL + CBD 25mg/mL), ao grupo de controle foi prescrito placebo em *spray* bucal. As doses foram tituladas até aos 14 dias e mantidas por três semanas²⁸.

Outro RCT piloto²⁹, com 65 pacientes com câncer de pulmão, dos quais 47 foram randomizados. O objetivo era avaliar o efeito de nabilone no peso, no controle de sintomas, na QV, nas variáveis antropométricas e bioquímicas. Foram prescritas cápsulas orais de nabilone (0,5mg) ou de placebo. As doses foram tituladas até 1mg por seis semanas²⁹.

No Reino Unido realizaram um ensaio aberto³⁰, de *follow-up*, multicêntrico, com 43 pacientes, com câncer avançado, com dor refratária sob opioides, para avaliar o efeito de canabinoides na dor, na QV e na segurança. Um grupo foi medicado com *spray* bucal de nabiximóis (THC 27mg/mL e CBD 25mg/mL), outro com *spray* bucal de THC 27mg/mL. A duração média de tratamento para THC/CBD foi de 25 dias, para THC foi de 151,5 dias³⁰.

Numa colaboração internacional³¹ realizou-se um RCT com 360 pacientes, com câncer avançado e com dor refratária a opioides, para avaliar o efeito de nabiximóis no controle de sintomas, na QV e na segurança. Os pacientes foram medicados com *spray* bucal de nabiximóis (THC 27mg/ml e CBD 25mg/mL) ou com *spray* de placebo. Havia um período basal de 5-14 dias, seguido de cinco semanas com titulação e tratamento (em quatro grupos, com três doses). Duração máxima do estudo de nove semanas³¹.

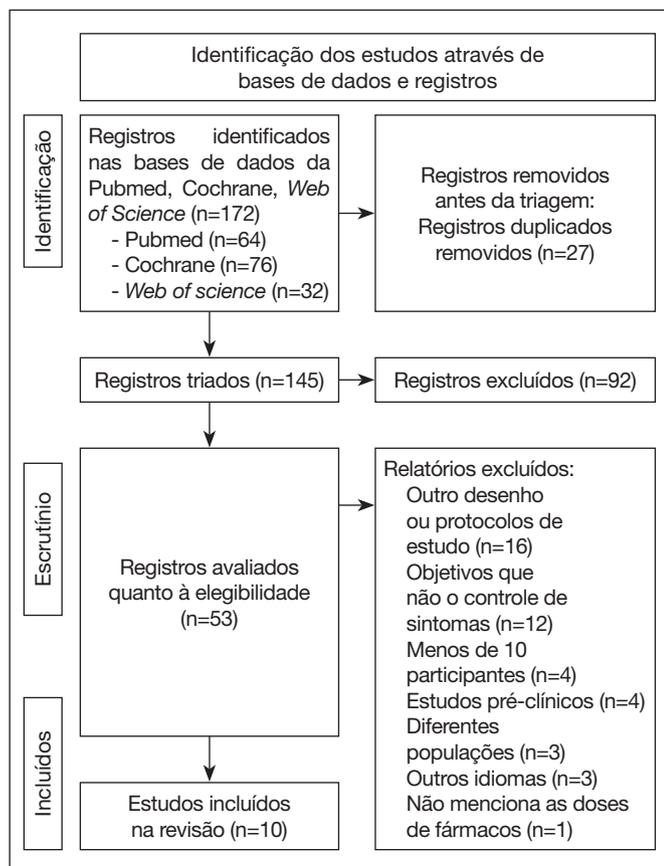


Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos (n=10)

Autores e País	Tipo de estudo	Objetivo	População	Formulação de Canabinoides	Intervenção	Controle	Observações
Hardy et al. ²² Austrália	RCT (dose-escalated placebo, phase IIb)	Determinar se o óleo de CBD pode melhorar o sofrimento sintomático em pacientes com câncer avançado que recebem cuidados paliativos.	n=144 (52,8% homens, idade 64,6±12,8 anos); câncer avançado (próstata 21,1%, mama 15,5%, colorretal 14,8%, ginecológico 12,7%, pulmonar 9,2% e hematológico 4,9%); os pacientes receberam cuidados paliativos.	Solução de óleo de CBD (100 mg/mL) oral.	Titulação de dose 3/3 dias: de 0,5mL 1x/dia até 2mL 3x/dia durante 14 dias, segundo tolerabilidade. Os participantes permaneciam na dose titulada até aos 28 dias.	Placebo	Escala: ESAS; SGIC. Sob tratamento com opioides.
Clarke et al. ²⁴ Austrália	Clinical trial	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e efeito analgésico de um novo spray de cannabis medicinal em pacientes com câncer incurável e com dor não controlada com opioides.	n=5 no Estágio I (o que não preenche os critérios de elegibilidade para este estudo). n=25 no Estágio II (o que é considerado neste trabalho); pacientes (60% mulheres; idade 55,9±11,9 anos); câncer avançado (28% mama, 16% pulmão e gastrointestinal, 12% hematológico, 8% pâncreas e ovários, 4% melanoma, próstata e sistema nervoso central).	Spray bucal de THC/CBD (1,25mg/1,25mg por pulverização).	Estágio I: 1 dia com 2 pulverizações, dia seguinte com 6 pulverizações. Estágio II: 1-9 dias de escalamento de dose (1 pulverização 3 dias; 2 pulverizações 3 dias; e 3 pulverizações 3 dias); 10-15 dias de tratamento com a dose tolerada na fase anterior; 16-30 dias de acompanhamento.	-	Escala: EORTC-QLQ-C30-v3 Estudo de um braço, não cego para investidores e participantes.
Grimison et al. ²⁵ Austrália	RCT (multicentre, double-blind, placebo, phase II/III)	Avaliar um extrato de cannabis oral (THC: CBD) para a prevenção de náuseas e vômitos refratários induzidos por quimioterapia.	n=81 (78% mulheres; idades: 18-49 anos -30%, 50-69 - 63%, ≥70 anos - 6%); câncer em qualquer estadió (mama 33%, colorretal 13%, pulmonar 12%, esofágico/gástrico 9%, ginecológico 9%, pancreático 9%, hematológico 4%, testicular 4%).	Cápsulas orais de THC/CBD (2,5mg/2,5mg).	1º ciclo: 1-4 cápsulas autotituladas 3x/dia, início 1 dia antes de quimioterapia intravenosa, termina no dia 5; 2º ciclo: placebo (cruzando os participantes); 3º ciclo: tratamento preferido pelos participantes.	Placebo	Vários centros: <i>New South Wales</i> . 72 participantes concluíram os ciclos 1 e 2. Escala: AQOL-8D.
Good et al. ²⁶ Austrália	Prospective two-arm open label trial of escalating doses.	Avaliar a resposta à cannabis medicinal, determinar doses medianas toleradas de CBD e THC e documentar eventos adversos.	n=21 (66,7% mulheres, idade 57,5±12,4 anos); câncer metastático ou localmente avançado (mama 33%, próstata 19%, colorretal 14%, ginecológico 10%, pâncreas 10%, osso e tecidos moles 5%, hematológicos 5%).	Solução de óleo de CBD (100mg/mL) e THC (10mg/mL), oral.	de 1 braço com CBC (50-600mg/dia), outro com THC (2,5-30mg/dia). Aumentos de 2/2 dias, até controle sintomático ou efeitos secundários inaceitáveis. Depois a dose foi mantida por 14, idealmente por 28 dias.	-	Escala: CGIC, DASS-21, EORTC-QLQ-C15-PAL, ESAS, PGIC. Os participantes faziam terapêutica opioide.
Bar-Sela et al. ²⁷ Israel	Clinical Trial	Avaliar o efeito de cápsulas de cannabis com dose controlada na síndrome de anorexia-caquexia de pacientes com câncer avançado.	n=24 (62,5% homens, idade média 66 anos); Cânceres mais comuns: carcinoma de pâncreas, colón, próstata e pulmão.	Cápsulas orais de THC/CBD (9,5mg/0,5mg).	1 cápsula 12/12h durante 6 meses. Se efeitos adversos, reduzir a dose para metade.	-	Escala: EORTC-QLQ-C30. -87,5% dos participantes faziam quimioterapia.
Lichtman et al. ²⁸ Vários Países	RCT (multicenter, double-blind, placebo, phase III)	Avaliar a eficácia de nabiloximol como adjuvantes em pacientes com câncer avançado com dor crônica não aliviada pela terapia opioide otimizada.	n=380 (homens/idade: grupo experimental 55,8%/59,2±12,0 anos; grupo controle 52%/ 60,7±11,1 anos); câncer avançado (pulmão 16,9%, mama 15,6%, colón 10,8%, próstata 9,8%, hematológico 6,0%, pâncreas 5,8%, cabeça e pescoço 5,5%); Pacientes com dor crônica refratária a tratamento otimizado com opioides.	Spray bucal de THC/CBD (2 7 m g / mL 25mg/mL).	No 1º dia, 1 pulverização, subindo gradualmente até: alívio aceitável da dor, efeitos adversos inaceitáveis, ou máximo de 10 pulverizações/dia. Titulação completa aos 14 dias; depois, manter por 3 semanas.	Placebo	Participaram 114 centros da Bélgica, Bulgária, República Checa, Estónia, Alemanha, Hungria, Letónia, Lituânia, Polónia, Roménia, Reino Unido e Estados Unidos da América. Escala: PGIC, PSQ, SGIC.

Continua...

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos (n=10) – continuação

Autores e País	Tipo de estudo	Objetivo	População	Formulação de Intervenção Canabinoides	Controle	Observações
Turcott et al. ²⁹ México	RCT (pilot, open-label, double-blind, placebo).	Avaliar o efeito de nabixone vs. placebo sobre o apetite, estado nutricional e QV em pacientes com câncer de pulmão avançado.	n=65; 47 foram randomizados (múheres/idade: grupo experimental 78,9%/61,1±10,6 anos; grupo controle 78,6%/52,6±11,8 anos); Câncer do pulmão (não pequenas células) avançado.	Cápsulas orais de THC sintético (nabilona nas. 0,5mg).	Placebo	Escalas: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, FAACT, PG-SGA. Participantes com um bom estado de desempenho e com anorexia.
Johnson et al. ³⁰ Reino Unido	Long-term, open-label, follow-up study.	Investigar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do spray de THC/CBD e do spray de THC no alívio da dor em pacientes com câncer avançado.	n=43 (homens/idade: grupo THC/CBD 59%/ 57,5±13,5 anos; grupo THC 25%/ 58,6±6,3 anos); câncer avançado (mama 21%, próstata 16%, reto 16%, pulmão 7%, osso 5%); Pacientes com dor refratária a tratamento otimizado com opioides.	Spray bucal de THC/CBD (2 7 m g / mL) [25mg/mL (n=39)]; e Spray bucal de THC 27mg/mL (n=4).	-	Centros: 21 no Reino Unido e 1 na Bélgica. Escalas: BPI-SF, EORTC-QLQ-C30. Duração média de tratamento: para THC/CBD - 25 dias, para THC - 151,5 dias. Participantes que fazem tratamento com opioides.
Portenoy et al. ³¹ Vários Países	RCT (double-blind, placebo, graded dose).	Obter informações sobre a dose de resposta à analgesia e a segurança de nabiximolis em uma população com câncer e dor não controlada com opioide.	n=360 (51,7% homens, idade 58±12,2 anos); câncer avançado (gastrointestinal 17,8%, pulmão 17,8%, mama 15%, próstata 12,2%); pacientes com dor refratária a tratamento otimizado com opioide.	Spray bucal de THC/CBD (27mg/mL) [25mg/mL]; número de pulverizações: dor ligeira: 1-4; dor moderada: 6-10; dor intensa: 11-16.	Placebo	Participaram 84 centros na América do Norte e do Sul, Europa e África do Sul. Escalas: BPI-SF, EORTC-QLQ-C30-v3, MADRS, PGIC.
Brisbois et al. ³² Canadá	RCT (pilot, double-blind, placebo, phase II).	Determinar se o THC pode melhorar o sabor e percepção do olfato, e ingestão calórica e QV de pacientes oncológicos com alterações quimiossensoriais.	n=21 (homens/idade: grupo experimental 64%/ 67,0±10,9 anos; grupo placebo 50%/ 65,5±8,0 anos); câncer avançado (THC/ placebo: pulmão 45%/50%, gastrointestinal 27%/20%, gástrico 18%/10%); pacientes com anorexia e alterações quimiossensoriais.	Cápsulas orais de THC 2,5mg.	Placebo	Escalas: ESAS, FAACT. Cerca de 33% dos pacientes recebiam quimioterapia.

AQOL-8D = Assessment of Quality of Life-8 dimensions; BPI-SF = Brief Pain Inventory Short-Form; CBD = Canabidiol; CGIC = Clinician Global Impression of Change Scale; DASS-21 = Depression, Anxiety, and Stress Scale; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System; FAACT = Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PGIC = Patient Global Impression of Change scale; PG-SGA = Subjective global assessment; PSQ = Patient Satisfaction Questionnaire; QV = Qualidade de Vida; QLQ-C15-PAL = Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative scores; QLQ-C30-v3 = Questionário de Qualidade de Vida, versão 3; QLQ-LC13 = Questionário de Qualidade de Vida para o Câncer de Pulmão; RCT = Randomized Controlled Trial; SGIC = Subject Global Impression of Change; THC = Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

Um RCT piloto (fase II)³² com 21 pacientes, com câncer avançado (33% recebendo quimioterapia), para avaliar o efeito de THC nas percepções de sabor e odor, no apetite, na ingestão calórica, na QV e na segurança. Ao grupo de intervenção foram prescritas cápsulas orais de THC 2,5mg; ao grupo de controle foi prescrito placebo. A duração foi 18 dias, com doses tituladas até 20mg por dia³².

Risco de viés nos estudos

O risco de viés dos estudos randomizados e não randomizados encontra-se representado nas figuras 2 e 3, respectivamente. Maioritariamente, os estudos tinham risco moderado de viés. Três estudos apresentaram domínios com elevado risco de viés.

Um estudo decorreu segundo três ciclos, que não foram diferenciados quando da apresentação dos resultados. No último ciclo, a maioria dos participantes optou pelo mesmo braço de tratamento, o que pode ter tido impacto nos resultados; assim, o domínio 4 entendeu-se constituir alto risco de viés²⁵.

No estudo²⁷, o domínio 5 classificou-se com alto risco de viés, pois muitos participantes foram perdidos: eram 24 participantes no iní-

cio em ambos os grupos, e apenas seis completaram o tratamento. Este estudo teve alto risco de viés globalmente.

Em Johnson et al. o domínio 5 considerou-se apresentar alto risco de viés porque, dos 43 participantes seguidos, apenas um permaneceu até ao fim. As desistências foram por diversos motivos, na maioria (n=24), por efeitos adversos. Globalmente, o risco de viés foi alto³⁰.

Resultados de estudos individuais

Foi elaborada uma tabela de resumo com os principais achados e diferenças dos estudos (Tabela 2). Em seguida, apresentam-se os achados segundo os desfechos propostos.

Controle da dor

A dor foi dos sintomas mais abordados em sete dos 10 artigos incluídos nesta revisão, cinco deles eram RCT.

No estudo²⁸ houve diferenças, em termos de melhoria da porcentagem de dor-média, desde o início da intervenção até ao final na população “*intention-to-treat*” (p=0,09). Não houve diferença entre nabiximóis e placebo relativamente a “dor média” e “pior dor” (p=0,25 e p=0,68, respectivamente)²⁸. Todavia, considerando a melhoria percentual na dor média, desde o início do tratamento até ao final na população “*per-protocol*”, houve melhoria da dor a favor dos nabiximóis (p<0,05). Neste estudo multicêntrico, ainda se verificou que a população dos Estados Unidos da América apresentou todos os resultados mais favoráveis, comparativamente à população dos países europeus²⁸.

Em outro estudo, foi efetuada uma avaliação com: 1) diferentes doses de nabiximóis: baixa, média e alta, comparando com placebo; e 2) todas as doses combinadas, comparadas com placebo³¹. Relativamente à proporção de participantes com 30% do alívio da dor, não houve relevância (p=0,59). Verificou-se que os resultados foram clinicamente a favor dos nabiximóis, mas só considerando as doses baixas e médias, *versus* placebo, ainda que sem significado estatístico. Analisando todo o espectro de respostas (de 0 a 100%), já existiu melhoria (p<0,05); porém, quando se analisaram as diferentes dosagens, percebeu-se que os resultados se deviam apenas às doses baixa e média (p=0,01 e p<0,05, respectivamente) e, em termos de resposta de melhoria na média de dor diária, apenas o grupo submetido a doses baixas teve benefício (p<0,01). No final do tratamento, em termos de média da “pior dor” diária, foi evidente uma diferença para os nabiximóis em baixa dose (p<0,05), com as doses médias e altas a mostrarem uma redução maior do que placebo, mas não significativa³¹. Houve melhoria clínica no que diz respeito aos índices de intensidade da dor em função das doses baixa, média e alta, mas sem relevância (p=0,24, p=0,12 e p=0,86, respectivamente). Relativamente aos índices de interferência da dor, nas doses baixa e média houve melhoria clínica, sendo que na dose alta o tratamento não foi a favor dos nabiximóis (p=0,87, p=0,09, p=0,9, respectivamente)³¹. Em outro estudo que avaliou o CBD, a dor foi mensurada numericamente de zero a 10²³. Não houve diferenças ao 14.º dia (p=0,25) nem ao 28.º dia (p=0,54). Quando a dor era avaliada como parâmetro da QV, apesar da melhoria clínica, não houve diferença relevante (p=0,26).²³ Em outro RCT multicêntrico²⁵, a associação THC/CBD *versus* placebo, melhorou a dor em pacientes oncológicos, com relevância (p<0,01). No estudo²⁹, entre o início e o fim de tratamento com nabilone (THC sintético), houve diferença em termos de

		Domínios do risco de viés					Risco de viés geral
		D1	D2	D3	D4	D5	
Estudos	Hardy et al. ²³	+	+	-	-	+	-
	Grimison et al. ²⁵	+	+	-	⊗	+	⊗
	Lichtman et al. ²⁸	+	+	-	-	-	-
	Turcott et al. ²⁹	+	+	-	-	-	-
	Portenoy et al. ³¹	+	+	-	+	+	-
	Brisbois et al. ³²	+	+	-	-	-	-
Domínios							
D1: Risco de viés no processo de randomização.							
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.							
D3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.							
D4: Risco de viés na mensuração do desfecho.							
D5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.							
Julgamento:							
● Alto risco							
⊖ Algumas preocupações							
● Baixo risco							

Figura 2. Risco de viés dos estudos randomizados (n=6)

		Domínios do risco de viés							Risco geral
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Estudos	Clarke et al. ²⁴	-	+	+	+	+	-	+	-
	Good et al. ²⁶	-	+	+	+	+	-	+	-
	Bar-sela et al. ²⁷	-	+	+	+	⊗	-	+	⊗
	Johnson et al. ³⁰	-	⊗	-	+	⊗	-	+	⊗
Domínios									
D1: Viés por confundimento.									
D2: Viés na seleção dos participantes.									
D3: Viés na classificação das intervenções.									
D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas.									
D5: Viés por dados faltantes.									
D6: Viés na medida dos desfechos.									
D7: Viés na seleção dos resultados reportados.									
Julgamento:									
● Grave									
⊖ Moderado									
● Baixo									

Figura 3. Risco de viés dos estudos não randomizados (n=4)

Tabela 2. Análise das diferenças dos estudos individuais (n=10)

Autores	Com diferenças quer 1) entre o início e o fim do estudo no grupo dos canabinoides; quer 2) entre os grupos de canabinoides e controle	Sem diferenças quer 1) entre o início e o fim do estudo no grupo dos canabinoides; quer 2) entre os grupos de canabinoides e controle
Hardy et al. ²³	Os pacientes relataram sentir-se melhor aos 28 dias (70% CBD, 64% placebo).	Proporção de respondedores (p=0,13). Efeito de CBD na mudança da dor (p=0,26), do funcionamento físico (p=0,77), e QV (p=0,70). Impressão global de mudança pelo paciente aos 7, 14, 21 e 28 dias (p=0,54; p=0,19; p=0,38; p=0,50; respectivamente). Não houve correlação entre a dose de CBD selecionada pelo participante e a dose de opioide. A dose “equivalente de morfina oral” não teve diferenças aos 14 dias (p=0,10) e aos 28 dias (p=0,39). Mudança entre os braços, ao 14° e 28° dias, na componente individual da dor (p=0,25 e p=0,54, respectivamente)
Clarke et al. ²⁴	Parâmetros individuais da EORTC-QLQ-C30: Dor (p<0,001 câncer da mama e próstata, e p=0,009 nos restantes cânceres); Funcionamento emocional (p=0,004) só nos pacientes com câncer da mama e próstata.	Melhoria global da QV, mas não estatisticamente (p=0,13 câncer da mama e próstata, p=0,44 nos restantes, respectivamente). Nos restantes parâmetros da EORTC-QLQ-C30, sem diferenças estatisticamente relevantes, comparando câncer da mama/próstata e restantes cânceres.
Grimison et al. ²⁵	Parâmetros da EORTC-QLQ-C30: QV global (p=0,019); Dor (p=0,003); Superdimensão física (p<0,001).	Resposta completa e sem náusea significativa (p=0,12). Parâmetros EORTC-QLQ-C30: vida independente, felicidade, coping, relações, autoestima, sentidos e superdimensão mental (p=0,13; p=0,50; p=0,67; p=0,1; p=0,07; p=0,18 e p=0,27, respectivamente).
Good et al. ²⁶	Redução da dose diária de equivalentes de morfina desde o início do estudo (mediana 100mg, variação 0–420) até ao fim (95mg, variação 0–370) (p=0,09). Pontuação mediana de depressão (p=0,04) e estresse (p=0,046) no 14° dia.	Não houve alterações significativas na dor; na sobrecarga sintomática global (9 sintomas, incluindo a dor); e no conjunto de sintomas físicos (incluindo a dor), entre o início e o 14° dia de tratamento (p>0,05; p=0,11; e p=0,65; respectivamente).
Bar-Sela et al. ²⁷	-50 % dos pacientes com redução da dor aos seis meses.	Sem alteração na QV (EORTC). Sem redução da dor: às 2 semanas; entre as 2 semanas e os 4,5 meses.
Lichtman et al. ²⁸	Melhoria porcentual da “dor média” na população “per-protocol” (p=0,0378); Impressão subjetiva de mudança global e satisfação do paciente na 3ª semana (p=0,0024 e p=0,0001, respectivamente);	Dor média e pior dor (p=0,253 e p=0,678, respectivamente). Dose regular de opióides, dose de resgates de opióides e na dose diária total de opióides (p=0,6410, p=0,4217, p=0,9328). Melhoria porcentual da “dor média” na população “intention-to-treat” (p=0,0854) Melhoria porcentual de dor-média na população “per-protocol” da Europa (p=0,3902). Impressão subjetiva global, impressão global de mudança pelo paciente e satisfação do paciente na última visita (p=0,0521, p=0,0861, p=0,0836).
Turcott et al. ²⁹	QV entre o início e após oito semanas de tratamento: “role functioning” (p=0,030), funcionamento emocional (p=0,018), funcionamento social (p= 0,036) e insônia (p=0,020).	Após oito semanas sem alteração na dor (p=0,06)
Johnson et al. ³⁰	Melhoria sustentada das médias da “pior dor” e da “intensidade da dor” desde o início até ao fim do estudo. Redução de 24% da dor (EORTC) desde o início até à 5ª semana.	Sem diferenças na EORTC, exceto na pioria do “funcionamento físico” com canabinoides.
Portenoy et al. ³¹	Resposta analgésica global (p=0,035), com resultados mais favoráveis nas doses baixa e média de canabinoides (p=0,008 e p=0,038). Alteração da “dor média” no subgrupo da dose mais baixa (p=0,006) e, combinando os subgrupos de dose baixa+média (p=0,019). Alteração média da “pior dor” (p=0,047), com melhor resultado na baixa dose (p=0,011). Redução de “dor média” semanal, que foi melhor na 5.ª semana na dose baixa (p=0,024). “Medida composta de opióides” nas doses baixa e baixa/média combinadas de canabinoides (p=0,038 e p=0,05).	Redução de ≥30% na pontuação média de dor (p=0,059). Resposta contínua para alta dose de canabinoides (p=0,68). Alteração da “dor moderada” nos subgrupos com dose média e alta de canabinoides (p=0,187 e p=0,750). Alteração média da “pior dor” nas doses média e alta de canabinoides (p=0,397, p=0,829) Dose regular de opióides e dose de opióides de resgates (p>0,05). “Medida composta de opióides” (redução da dor, com redução dos opióides ou vice-versa) considerando todas as doses de canabinoides (p>0,05).
Brisbois et al. ³²	-Melhoria da QV entre o início e o fim do estudo no grupo THC (p=0,026). Melhoria do relaxamento (p=0,046), do sono (p=0,043) e do apetite (p=0,05).	As pontuações globais de QV melhoraram nos dois grupos (p=0,704).

CBD = Canabidiol; EORTC = *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; QV = Qualidade de Vida; QLQ-C15-PAL = *Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative scores*; QLQ-C30 = Questionário de Qualidade de Vida versão 3; THC = *Delta-9-Tetrahydrocannabinol*.

dor enquanto elemento da QV ($p < 0,05$), o que não aconteceu com placebo ($p = 0,36$).

Dois estudos não comparativos avaliaram o uso de canabinoides na dor. Um deles, com THC/CBD, mostrou alívio da dor (como elemento da QV), de forma significativa ($p < 0,001$ para cânceres de mama e da próstata, e $p < 0,01$ para restantes cânceres)²⁴. Mas, com outro método de avaliação aferiu: 12% de melhoria da dor inicialmente, 30% na fase pós-tratamento, com posterior agravamento de 13% comparando com a *baseline* após a fase de acompanhamento (em que o canabinoide era descontinuado)²⁴. O estudo³⁰ analisou escores de dor, registrando uma diminuição face ao *baseline* nas pontuações em todos os tempos de observação na dor média (-5,5 para -4,5 na escala utilizada), na intensidade da dor (-5,5 para -4,0) e na pior dor (-7,5 para -6,0), com melhorias de 24% (enquanto parâmetro da QV). Houve uma melhoria em termos de dor, apesar dos investigadores acharem que o controle da dor dos participantes foi subótimo. Relativamente à interferência da dor na vida diária, a dor piorou na primeira semana, tendo voltado a melhorar na quinta semana, mas ainda com agravamento comparado ao início de tratamento (-6,5 para -5,5)³⁰.

Qualidade de vida

Em todos os estudos, de alguma forma, foi avaliada a QV.

No estudo²⁸, que usou nabiximóis, foram aferidos resultados com base em: 1) questionários de percepção global de mudança pelo clínico, 2) pelo participante, e 3) questionário de satisfação global do paciente, medidos na terceira semana de seguimento ($p < 0,05$, $p = 0,10$, $p = 0,0001$, respetivamente), na quinta semana ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$) e aquando da última visita ($p < 0,01$ $p = 0,09$, $p = 0,08$, respetivamente). Os resultados tenderam para melhoria clínica e individual com nabiximóis na última visita²⁸.

No estudo³¹, também com nabiximóis, de igual forma não se constatou relevância na impressão global de mudança sentida pelo participante (independentemente da baixa, média ou alta dose utilizada) no final do tratamento ($p = 0,27$; $p = 0,66$; $p = 0,54$ respetivamente). Contudo, observou-se um pequeno efeito em termos de melhoria de tratamento na maioria das subescalas da QV. No estudo³² com THC foi avaliada a QV no geral, e houve melhoria, mas sem diferença significativa em relação ao placebo ($p = 0,70$). No estudo²³ que usaram CBD, não houve diferenças na sobrecarga sintomática, nem aos 14 dias ($p = 0,98$), nem aos 28 dias ($p = 0,36$). De fato, em ambos os braços os participantes indicaram sentirem-se melhor, mas em maior percentagem no grupo placebo (65%) do que no grupo CBD (53%).

Também no estudo²⁵ não houve diferenças na QV entre os grupos, especificamente em relação à felicidade, *“coping”* e relacionamentos ($p = 0,50$, $p = 0,67$, $p = 0,61$, respetivamente). Contudo, as cápsulas de THC/CBD permitiram uma melhoria da QV baseada na *“utilidade”* ($p < 0,05$) e na *“super”* dimensão física (que congregava itens como dor; *“ver, ouvir, comunicar”*; e *“vida independente”*) ($p < 0,001$). Em pacientes com câncer do pulmão, no estudo²⁹, quando analisada a QV, houve melhores resultados no grupo placebo do que no grupo nabilone, mas sem diferenças ($p = 0,31$ e $p = 0,76$, respetivamente). Apesar disso, o uso de nabilone associou-se a benefícios significativos a nível do funcionamento social, emocional e *“role functioning”* ($p < 0,05$ em todos), tal não acontecendo com o placebo²⁹.

Relativamente aos estudos não comparativos, destaca-se um prospectivo²⁶ que usou um braço com CBC, e outro com THC, em doses crescentes²⁷. Os autores²⁶ verificaram uma *“impressão global de mudança”* relatada pelos pacientes na ordem de 44%, e pelos médicos de 50%. No entanto, a avaliação geral de QV não registrou mudanças ($p = 0,11$), nem melhorias na subescala física ($p = 0,23$) ou de bem-estar ($p = 0,65$).

Os autores²⁷ mostraram que com THC/CBD não havia diferença significativa na QV, mas, quase todos os seus participantes enunciaram melhoria na dor, fadiga, na qualidade do sono e no apetite. Ainda com THC/CBD, o estudo²⁴, apesar de demonstrar um benefício clínico, revelou que não houve significância estatística na QV geral. Todavia, registraram-se diferenças significativas em termos dos parâmetros individuais de QV como *“role functioning”*, funcionamento emocional, fadiga, dor, insónia e dispneia²⁴. Finalmente, no estudo *open label*⁶⁰, que utilizou THC e THC/CBD, o estado de saúde global dos pacientes passou das pontuações -31 para -40. Verificaram-se diferenças clínicas benéficas nos funcionamentos emocional e social, tendo-se verificado um agravamento do funcionamento físico, e não tendo havido alterações no *“role functioning”*³⁰.

Efeito poupador de opioides

Cinco dos estudos examinaram o efeito dos canabinoides em pacientes medicados com opioides.

No estudo²⁸ com nabiximóis não se observou impacto significativo nas doses regulares de opioides, de resgate, ou diária total ($p = 0,64$, $p = 0,42$, $p = 0,93$, respetivamente). Tampouco se verificou diferença no número de respondedores entre os grupos de tratamento ($p = 0,11$). Os autores³¹ observaram que os pacientes do grupo nabiximóis, versus placebo, mostraram um perfil de resposta melhor aos opioides ($p = 0,08$), sendo que apenas na dose mais baixa de nabiximóis foi obtida significância estatística ($p < 0,05$). Os autores usaram uma *“medida composta de opioides”* que foi calculada usando tanto a mudança na pontuação média da dor do paciente quanto a mudança no consumo de opioides (miligramas equivalentes de morfina). Uma resposta positiva foi definida como redução da dor com um uso estável ou decrescente de opioides³¹. Verificaram este tipo de resposta somente nas doses baixa e baixa/média combinadas de canabinoides ($p = 0,038$ e $p = 0,05$).

O estudo²³ não encontrou diferenças na dose *“equivalente de morfina oral”*, entre CBD e placebo, aos 14 e 28 dias ($p = 0,10$ e $p = 0,39$, respetivamente), embora tivesse existido uma descida inicial da dose de opioides no 14.º dia, que não se manteve ao 28.º dia, em ambos os grupos. Este foi o único estudo a analisar a sobrevivência entre os grupos, não tendo havido diferenças relevantes ($p = 0,22$).

Dois estudos não comparativos também avaliaram o uso de opioides. Os autores²⁶ verificaram que no início do tratamento (quer com CBD, quer com THC) a média de equivalentes de morfina era de 140mg/dia, diminuindo para 95mg/dia no 14.º dia. Analisando os pacientes que concluíram o 14.º dia de tratamento verificaram mudanças significativas ($p = 0,09$). Os autores²⁴ confirmaram que a utilização de THC/CBD não permitiu uma redução sustentada de opioides, já que no 1.º dia os participantes faziam uma mediana de 60mg (45 a 170) equivalentes de morfina, no 16.º dia (fim do tratamento) mantiveram os 60mg (40 a 113) e no 30.º dia (fim do acompanhamento) subiram para 63mg (32 a 128) equivalentes de morfina.

DISCUSSÃO

Neste estudo cujo objetivo foi avaliar o impacto do uso de canabinoides no controle da dor, na melhoria da QV, e no EPO em pacientes com câncer avançado, a maioria dos estudos evidenciou que a prescrição de canabinoides tem potencial para benefícios, com uma tendência de efeito benéfico em doses baixas, influenciando algumas características da QV e poucas evidências para a questão de canabinoides versus opioides.

De modo geral, é possível evidenciar que existe melhoria clínica do controle da dor com canabinoides. Por vezes de modo geral, *versus* placebo²⁵. Em alguns estudos a melhoria da dor foi como integrante da QV^{23,24,29,30}. Num RCT não houve melhoria de 30% da dor com canabinoides, mas houve melhoria da média da “pior dor”, *versus* placebo, nas doses baixas de canabinoides³¹. Apenas em um RCT não foi encontrada melhoria em nenhuma das variáveis para medição da dor com canabinoides²⁸. Existe evidência em modelos animais suportando a analgesia induzida por canabinoides³³. Numa RSL, a maioria dos estudos incluídos demonstrou efeitos analgésicos dos canabinoides, embora nem todas as associações tenham alcançado diferenças estatísticas³⁴. Todavia, outra RSL, que considerou ter incluído estudos com baixo risco de viés, mostrou que os canabinoides associados a opioides não reduzem a dor em contexto de câncer³⁵.

Três estudos demonstraram melhoria da QV, com relevância estatística, sobretudo na funcionalidade²⁵, nos funcionamentos emocional e “de papel”^{24,29} e social²⁹. Três estudos demonstraram melhoria clínica na QV, mas sem diferenças significativas³⁰⁻³². Seis estudos não demonstraram diferenças com relevância estatística noutras dimensões da QV^{23-27,29}. Uma RSL com meta-análise recente concluiu que a evidência para o uso de canabinoides na QV é inconclusiva³⁶.

Cinco artigos focaram o impacto do uso de canabinoides na terapêutica opioide. Em dois ensaios não houve diferença significativa na dose de opioides com a prescrição de canabinoides (CBD²³ e nabiximós²⁸). No ensaio²⁶ quer com CBD, quer com THC, houve redução significativa da dose diária de equivalentes de morfina desde o início ao fim do estudo ($p=0.09$). No RCT³¹ verificou-se uma redução significativa da dose de opioides, mas somente na dose baixa de nabiximóis.

No ensaio²⁴ com nabiximóis as doses de opioides mantiveram-se sem grandes alterações durante a investigação. Onde, em três estudos não houve EPO, em dois houve (num deles só com baixas doses de canabinoides). Todavia, é relevante considerar que, grande parte dos estudos assume que não foi desenhado no sentido de permitir que esta avaliação se concretizasse de forma justa, já que, a diminuição de dose de opioides não estava protocolada, ou então era desaconselhada^{28,31}.

Existe alguma evidência de EPO por parte dos canabinoides, em ratinhos virgens de medicação³⁷. Em 2022, uma RSL concluiu que os estudos pré-clínicos e observacionais apoiam o EPO por parte dos canabinoides; porém, admitiu que as descobertas dos ensaios clínicos são incertas³⁸. Mais investigação é indubitavelmente necessária.

Este trabalho tem várias limitações. A maioria dos estudos incluídos decorreu num período curto e com amostras reduzidas.

Houve pouca inclusão de idosos, uma população vulnerável, exposta à incidência aumentada de cânceres.

Foram incluídos estudos com pacientes com “câncer avançado”, sendo que nem sempre os autores definiram se era localmente ou a distância, o que faz a diferença. Na maioria dos estudos, os *desfechos* foram avaliados em neoplasias diferentes, e, portanto, com mecanismos fisiopatológicos variados. Tal contribui para a heterogeneidade dos resultados e compromete a comparação.

Outra limitação associa-se ao fato de os estudos incluídos não discriminarem os resultados conforme a componente fisiopatológica da dor. Por outro lado, foram tidas em análise experiências subjetivas, quer de dor, quer de QV, sempre de difícil interpretação e avaliação. Os estudos tiveram intervenções heterogêneas, mesmo quando avaliado um mesmo desfecho.

Adicionalmente, apesar de, por vezes, terem sido utilizadas as mesmas escalas de avaliação, aplicaram-se de formas diferentes. Em alguns estudos não foi feita uma avaliação dos efeitos dos canabinoides, quando aplicados em diferentes doses; desta forma, existe o risco de não se conhecer a dose que maximiza o efeito benéfico.

Nos estudos que permitiram terapêutica analgésica concomitante, esta não foi bem definida ou controlada, nem as doses foram tidas em conta para uma aleatorização possivelmente mais justa.

CONCLUSÃO

Este estudo revelou que há benefício na prescrição de canabinoides no controle da dor de pacientes com câncer em fase avançada. Os canabinoides não parecem aumentar de forma significativa a QV, no geral, dos pacientes oncológicos; porém, não se descartam possíveis efeitos positivos, e nunca existiu um agravamento da QV nos estudos analisados.

Os canabinoides, especialmente nabiximóis, apresentam benefício como adjuvantes da analgesia nos pacientes com dor oncológica refratária aos opioides. Este benefício parece existir na clínica, mas nem sempre se demonstrou estatisticamente significativo. Embora a associação seja possível e benéfica, não se pode afirmar que o uso de canabinoides tem um EPO.

No futuro, deveria existir um maior investimento na investigação nesta área, considerando o crescente aumento de doenças crônicas, mormente câncer, cujas populações têm tantas necessidades de cuidados, nem sempre facilmente colmatadas pelos tratamentos convencionais.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Sílvia Silva Sá

Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

Cecília Melo-Alvim

Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

Paulo Reis-Pina

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Validação, Visualização

REFERÊNCIAS

- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-97.
- Kay C, Wozniak E, Bernstein J. Utilization of health care services and ambulatory resources associated with chronic noncancer pain. *Pain Med*. 2017;18(7):1236-46.
- International Narcotics Control Board. Narcotic drugs. Estimated world requirements for 2023. Vienna, Austria: United Nations; 2023. [Accessed 4 Aug 2023]. Available from: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2022/Narcotic_Drugs_Technical_Publication_2022.pdf
- Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, Mulla SM, Lopes LC, Vogel N, Chen E, Kirmayr K, De Oliveira K, Olivieri L, Kaushal A, Chaparro LE, Oyberman I, Agarwal A, Couban R, Tsoi L, Lam T, Vandvik PO, Hsu S, Bala MM, Schandelaier S, Scheidecker A, Ebrahim S, Ashoorion V, Rehman Y, Hong PJ, Ross S, Johnston BC, Kunz R, Sun X, Buckley N, Sessler DI, Guyatt GH. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-60.
- Bedson J, Chen Y, Ashworth J, Hayward RA, Dunn KM, Jordan KP. Risk of adverse events in patients prescribed long-term opioids: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Eur J Pain*. 2019;23(5):908-22.
- Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T, SOFMER French Society for Physical Medicine and Rehabilitation. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):124-41.
- Livingston MD, Barnett TE, Delcher C, Wagenaar AC. Recreational cannabis legalization and opioid-related deaths in Colorado, 2000-2015. *Am J Public Health*. 2017;107(11):1827-9.
- Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1668-73.
- Arnold JC, Nation T, McGregor IS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr*. 2020;43(5):152-9.
- Herbert A, Hardy J. Medicinal cannabis use in palliative care. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(6):363-8.
- Banister SD, Arnold JC, Connor M, Glass M, McGregor IS. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(5):2160-75.
- Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1888-1900.
- Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-28.
- Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, Saunders R, Freeman TP. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:696-712.
- Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2020;60(1):225-34.e6.
- Brown D, Watson M, Schloss J. Pharmacological evidence of medicinal cannabis in oncology: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3195-207.
- Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain*. 2016;17(6):739-44.
- Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, Cobb CM, Burchman CA, Perkinson L, Lynn ST, Nichols SD, Abess AT. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *J Psychopharmacol*. 2017;31(5):569-75.
- Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, Lintzeris N, Khor KE, Farrell M, Smith A, Le Foll B. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752-65.
- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71.
- Hardy J, Greer R, Huggett G, Kearney A, Gurgenci T, Good P. Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Double-Blind Study of Cannabidiol Oil for the Relief of Symptoms in Advanced Cancer (MedCan1-CBD). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1444-52.
- Clarke S, Butcher BE, McLachlan AJ, Henson JD, Rutolo D, Hall S, Vitetta L. Pilot clinical and pharmacokinetic study of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain. *PLoS One*. 2022;17(10):e0270543.
- Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, Olver I, Walsh A, McGregor I, Cheung Y, Tognela A, Hahn C, Briscoe K, Aghmesheh M, Fox P, Abdi E, Clarke S, Della-Fiorentina S, Shannon J, Gedyce C, Begbie S, Simes J, Stockler M. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1553-60.
- Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *J Palliat Med*. 2020;23(5):650-5.
- Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The effects of dosage-controlled cannabis capsules on cancer-related cachexia and anorexia syndrome in advanced cancer patients: pilot study. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419881498.
- Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornyeveva E, Fallon MT. 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. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-88.e1.
- Turcott JG, Del Rocio Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, Arrieta O. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-38.
- 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. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
- Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, McQuade R, Wright S, Fallon MT. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-49.
- Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, MacDonald N, Baracos VE, Wismer WV. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2086-93.
- Kehl LJ, Kehl LJ, Hamamoto DT, Wacnik PW, Croft DL, Norsted BD, Wilcox GL, Simone DA. A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain. *Pain*. 2003;103(1-2):175-86.
- Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain—a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(2):94-103.
- Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10(1):14-24.
- Goldenberg M, Reid MW, IsHak WW, Danovitch I. The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2017;174(1):80-90.
- Khasabova IA, Gielissen J, Chandiramani A, Harding-Rose C, Odeh DA, Simone DA, Seybold VS. CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain. *Behav Pharmacol*. 2011;22(5-6):607-16.
- Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M, Campbell G, Parvareh L, Khor KE, Betz-Stablein B, Farrell M, Lintzeris N, Le Foll B. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(7):1315-30.

