

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANNABINOIDES NO CONTROLE DA DOR CRÔNICA
EM PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN THE CONTROL OF CHRONIC PAIN
IN PATIENTS WITH ADVANCED CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS CANNABINOIDES EN EL CONTROL DEL DOLOR
CRÓNICO EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO: UNA REVISIÓN
INTEGRADORA**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.028-003>

Brenda Dantas de Andrade

Médica pela

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM- Campus JK)

E-mail: brenda.dantas@ufvjm.ed.br

Joice Rodrigues Rachid Amin

Graduanda em Medicina pela

Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH)

E-mail: joicerachid@hotmail.com

Larissa Luppi Monteiro de Barros

Graduanda em Medicina pela

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

E-mail: larissaluppimb@gmail.com

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira

Médico Psiquiatra pelo

Instituto Raul Soares- FHEMIG;

Doutor em Neurociências pela UFMG;

Docente da Faculdade de Medicina da UFVJM- Campus JK

E-mail: guilherme.nogueira@ufvjm.edu.br

RESUMO

Introdução: Este artigo buscou fazer uma revisão integrativa de estudos clínicos com pacientes com câncer avançado, avaliando a eficácia e a segurança do uso de canabinoides como terapia adjuvante no controle da dor crônica. **Métodos:** Buscou-se no PubMed, Cochrane e Embase, com os descritores “Cannabinoids”, “Cannabidiol”, “Cannabis” e “Palliative Care”, para avaliar a eficácia e a segurança do uso de canabinoides no tratamento de dor, sendo o principal critério de inclusão ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** 181 artigos foram identificados, triados por título, resumo e leitura completa (n=4), comparando-se, principalmente, intervenção, efeitos colaterais e resultados primários. **Discussão:** Dos quatro ensaios clínicos analisados, dois deles alcançaram a significância estatística (p=0,014), ao comparar a redução da dor pelo grupo em uso de Nabiximols (THC/CBD) e placebo, enquanto outros dois apresentaram p=0,0854 e p=0,84. Os principais efeitos colaterais citados no estudo foram náuseas e vômitos. **Conclusão:** Apesar da divergência quanto à significância estatística, todos os estudos sugerem que os Nabiximols apresentam potencial clínico como terapia adjuvante na redução da dor.

Palavras-chave: Canabinóides. Dor crônica. Cuidados Paliativos.

ABSTRACT

Introduction: This article aimed to perform an integrative review of clinical studies with patients with advanced cancer, evaluating the efficacy and safety of the use of cannabinoids as adjuvant therapy in the control of chronic pain. **Methods:** PubMed, Cochrane and Embase were searched, with the descriptors “Cannabinoids”, “Cannabidiol”, “Cannabis” and “Palliative Care”, to evaluate the efficacy and safety of the use of cannabinoids in the treatment of pain, with the main inclusion criterion being randomized clinical trials. **Results:** 181 articles were identified, screened by title, abstract and full reading ($n=4$), comparing mainly intervention, side effects and primary results. **Discussion:** Of the four clinical trials analyzed, two of them reached statistical significance ($p=0.014$), when comparing the pain reduction by the group using Nabiximols (THC/CBD) and placebo, while the other two presented $p=0.0854$ and $p=0.84$. The main side effects cited in the study were nausea and vomiting. **Conclusion:** Despite the divergence in statistical significance, all studies suggest that Nabiximols have clinical potential as an adjuvant therapy in pain reduction.

Keywords: Cannabinoids. Chronic pain. Palliative care.

RESUMEN

Introducción: Este artículo tuvo como objetivo realizar una revisión integrativa de estudios clínicos con pacientes con cáncer avanzado, evaluando la eficacia y seguridad del uso de cannabinoides como terapia adyuvante en el control del dolor crónico. **Métodos:** Se realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane y Embase, con los descriptores “Cannabinoides”, “Cannabidiol”, “Cannabis” y “Cuidados Paliativos”, para evaluar la eficacia y seguridad del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor, siendo el principal criterio de inclusión los ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** Se identificaron 181 artículos, cribado por título, resumen y lectura completa ($n=4$), comparando principalmente intervención, efectos secundarios y resultados primarios. **Discusión:** De los cuatro ensayos clínicos analizados, dos de ellos alcanzaron significación estadística ($p=0,014$), al comparar la reducción del dolor por el grupo que utilizó Nabiximols (THC/CBD) y placebo, mientras que los otros dos presentaron $p=0,0854$ y $p=0,84$. Los principales efectos secundarios citados en el estudio fueron náuseas y vómitos. **Conclusión:** A pesar de la divergencia en la significación estadística, todos los estudios sugieren que Nabiximols tiene potencial clínico como terapia adyuvante para la reducción del dolor.

Palabras clave: Cannabinoides. Dolor crónico. Cuidados paliativos.

1 INTRODUÇÃO

Entre os diversos impactos causados pelo câncer, em especial, os mais avançados, a dor crônica consiste em uma triste realidade e suas repercussões vão além do aspecto físico, comprometendo, também, o psicológico e a qualidade de vida da maioria dos indivíduos portadores da doença. Segundo Johnson (2013), mais de 70% dos pacientes com câncer avançado sofrem com dor significativa. Nesse sentido, vale citar que a terapia com opióides é a principal abordagem no tratamento da dor, porém uma parcela considerável não consegue obter controle alérgico em doses toleradas dessa substância e requer, assim, uma terapia alternativa. Diante disso, os canabinóides estão sendo investigados como potenciais analgésicos adjuvantes (Portenoy, 2012).

Muitas incertezas ainda existem acerca do uso de canabinóides para o alívio da dor. Apesar dos avanços na medicina, alguns pacientes são refratários à medicação disponível e sofrem com uma carga pesada de desconfortos (Good, 2019). Os cuidados paliativos tem como objetivo melhorar o controle de sintomas e a qualidade de vida de pacientes em estágio terminal e o uso de Cannabis medicinal pode ter um papel importante no controle de sintomas desses pacientes (Good, 2019).

Em alguns países essas substâncias já são legalizadas para certas condições de saúde, porém não há recomendações concordantes para indicações e doses. Segundo Good (2019), o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) é o mais promissor no alívio da dor, e também tem potenciais benefícios na melhora da náusea e no relaxamento muscular. Entretanto deve-se estar atento a possíveis efeitos colaterais como psicose, sedação e intoxicação, sendo a dose recomendada de 2,5 a 40 mg/dia. O canabidiol (CBD) também é um composto ativo da Cannabis promissor nos cuidados paliativos. Ele não tem capacidade de causar intoxicação e em modelos animais mostrou benefício no controle da ansiedade, psicose, inflamação e epilepsia, além de demonstrar efeitos neuroprotetores. Ademais, ele é capaz de mediar alguns efeitos psicotrópicos adversos do THC (Good, 2019).

Estudos que analisaram o impacto dos canabinóides na microbiota intestinal mostraram efeitos positivos para o sistema imunológico, com diminuição da inflamação relacionada a esses sintomas, por meio da diminuição da permeabilidade intestinal e controle das bactérias intestinais (Thu, 2024). Entretanto, há pouca evidência de alta qualidade para guiar o uso de canabinóides na prática clínica para controle de sintomas específicos nos cuidados paliativos, e ainda menos evidências que comprovem uma diminuição da carga total dos sintomas, o que é relatado pelos pacientes como uma melhora no bem-estar (Gurgenci, 2024).

Ainda existem muitas incertezas quanto ao produto ideal, à dose, à formulação adequada, às proporções de THC ou CBD, à melhor via de administração e às áreas clínicas em que seu uso é benéfico. Deve-se ter muita cautela também quanto à toxicidade e ao potencial de abuso. Mas, estudos nessa área vem avançando e revisões recentes mostraram evidências significativas do uso

benéfico de derivados da Cannabis para tratamento de alguns tipos de dor crônica e espasticidade na esclerose múltipla (Good, 2019).

Portanto, este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão integrativa dos estudos clínicos com pacientes em cuidados paliativos em que foram avaliadas a eficácia e segurança do uso de canabinóides no controle de dor em indivíduos com câncer avançado.

2 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa contemplou os estudos que atendiam aos critérios de inclusão: (1) ensaios clínicos randomizados; (2) uso de canabinóides no controle de dor em cuidados paliativos; (3) eficácia e segurança. Os desfechos secundários incluíram a avaliação de canabinóides como terapia adjuvante de pacientes com câncer avançado. Não houve restrição quanto ao idioma ou ao tempo de acompanhamento. Foram excluídos estudos que não atendiam aos critérios de inclusão ou que não apresentavam desfechos relevantes.

Foi realizada uma busca avançada nas bases de dados PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews e Embase. A busca utilizou descritores em saúde e seus termos associados disponíveis: “Cannabinoids”, “Cannabidiol”, “Cannabis” e “Palliative Care” combinados com operadores Booleanos.

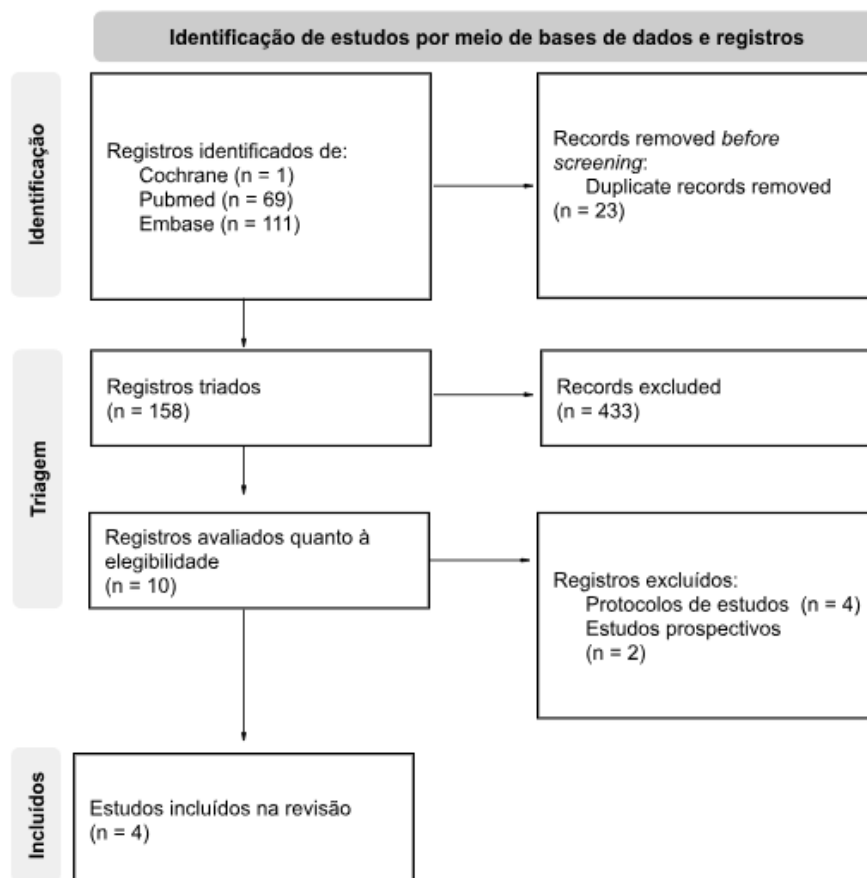
A triagem foi realizada aplicando-se os critérios de inclusão, e os estudos foram selecionados por título, resumo e leitura completa, respectivamente. O site Rayyan foi utilizado para a triagem e organização dos estudos, garantindo a ausência de erros de contabilização ou seleção. O processo foi realizado por dois autores, de forma cega, e discrepâncias em qualquer uma das fases de seleção foram verificadas por um terceiro autor.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca resultou em 181 artigos, e após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão, 10 artigos foram selecionados para avaliação completa. Foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados, abrangendo 880 pacientes com câncer avançado em tratamento para dor crônica. O diagrama de fluxo de triagem com mais detalhes pode ser visto na Figura 01.

Figura 1. Diagrama de triagem aplicando o PRISMA 2020 para esta revisão.



PAGE, 2021.

3.2 CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS

A maioria dos estudos incluídos foi contemplado na Europa, seguido pela América e África do Sul. O estudo Lichtman (2018) avaliou 397 pacientes (45%), o que representa a maior parte dos pacientes. A qualidade de vida e a percepção de dor foram medidas por meio de diversos questionários, mas todos os estudos utilizaram em comum a Escala Numérica da Dor (NRS). Ademais, dois ensaios usaram em comum a Impressão Global do Médico sobre a Mudança (PGIC) (Lichtman, 2018; Portenoy, 2012) e outros dois estudos utilizaram o Inventário Breve de Dor - Forma Reduzida (BPI-SF) (Johnson, 2013; Portenoy, 2012).

Quanto à intervenção, todos os estudos avaliaram o efeito de Nabiximols, medicamento administrado por meio de um spray oral na concentração de 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD em relação ao placebo, enquanto que dois estudos avaliaram também o spray de 2,7 mg de THC isolado (Johnson, 2010; Johnson, 2013). Por fim, os efeitos adversos relatados de forma unânime foram náusea e vômito. As principais características dos estudos incluídos estão representadas na Tabela 01.

Tabela 1. Estudos selecionados para análise

Autor/ ano	Tipo de estudo	Região e amostra	Questionários de qualidade de vida e dor	Principal intervenção	Principais efeitos colaterais	Resultados principais
Johnson 2013	Ensaio clínico randomizado	21 centros no Reino Unido e um na Bélgica; 43 pacientes	BPI-SF; QLQ- C30; NRS	THC:CBD (2,5mg/2,7mg) (n=13); spray de 2,7 mg THC (n=11); ou placebo (n=19).	Tontura, náusea, vômito, boca seca, sonolência e confusão.	A pontuação na NRS foi estatisticamente significativa em favor do spray de THC/CBD em comparação ao placebo (p=0,014). Não houve resultados significativos no grupo tratado com THC isolado.
Johnson 2010	Ensaio clínico randomizado	28 centros europeus; 177 pacientes	NRS	THC:CBD (2,5mg/2,7mg) (n=60); spray de 2,7 mg THC (n=58); ou placebo (n=59).	Piora significativa de náuseas e vômitos no grupo THC:CBD conforme o QLQ-C30 (p=0,02)	Houve diferença significativa na pontuação média da NRS de pacientes em uso de THC:CBD em relação ao placebo (p=0,014), mas não em uso de THC (p=0,245).
Lichtman 2018	Ensaio clínico randomizado	Bélgica, Bulgária, República Tcheca, Estônia, Alemanha, Hungria, Letônia, Lituânia, Polônia, Romênia, Reino Unido e EUA; 397 pacientes	SGIC; PSQ; PGIC; NRS	Nabiximols (n=199); ou placebo (n= 198)	Náusea, tontura, vômito e redução do apetite	Não houve diferença significativa na pontuação média de dor NRS (p=0,0854), embora os Nabiximols tenham sido superiores ao placebo em três instrumentos de qualidade de vida.
Portenoy 2012	Ensaio clínico randomizado	América do Norte, Europa, América Latina e África do Sul; 263 pacientes	BPI-SF; EORTC; QLQ-C30; PAC-QoL; MADRS e PGIC; NRS	Nabiximols 4 sprays (n=91); Nabiximols 10 sprays (n=88); Nabiximols 16 sprays (n=90); ou placebo (n=91).	Náusea, vômito, tontura e sonolência	Não houve diferenças significativas na resposta à dor entre os pacientes que receberam Nabiximols e placebo (p=0,84), embora a analgesia relatada foi maior para nabiximols (p=0,035).

Legenda: Avaliação da Qualidade de Vida na Constipação pelo Paciente (PAC-QoL); CBD (canabidiol); Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Escala de Avaliação Numérica (NRS); Impressão Global de Mudança pelo Paciente (PGIC); Impressão Global de Mudança pelo Sujeito (SGIC); Organização Europeia para Pesquisa

4 DISCUSSÃO

Os estudos analisados revelam informações valiosas acerca da eficácia e segurança do uso dos canabinoides no controle da dor crônica relacionada ao câncer avançado, os quais não obtiveram resposta analgésica importante mediante a administração de opioides em dose otimizada. Também serão abordadas, nesta seção, as principais limitações dos estudos selecionados no presente trabalho.

4.1 EFICÁCIA

Com base na análise dos resultados dos ensaios clínicos selecionados, os estudos de Johnson (2013) e Johnson (2010) demonstraram uma redução importante na intensidade da dor de pacientes em uso de THC/CBD (2,5mg/2,7mg), ambos, com uma diferença significativa na pontuação média da NRS em relação ao placebo ($p=0,014$). O mesmo, entretanto, não pôde ser observado em pacientes que fizeram uso de spray contendo apenas THC (2,7 mg), em comparação com o grupo placebo ($p=0,245$) (Johnson, 2010).

Já a análise primária dos dados das pesquisas de Lichtman (2018) e de Portenoy (2012), que também utilizaram como principal intervenção os Nabiximols (THC/CBD- 2,5mg/2,7mg), revela que a diferença entre grupo dos Nabiximols e do grupo placebo não alcançou significância estatística, com $p=0,0854$ (Lichtman, 2018) e $p=0,84$ (Portenoy, 2012). Contudo, a análise secundária dos resultados, que levam em consideração, principalmente, os benefícios clínicos desta terapia complementar, mostra que os Nabiximols foram superiores ao placebo em três instrumentos de qualidade de vida (Lichtman, 2018) e que a analgesia relatada foi maior para nabiximols ($p=0,035$), em especial, quando administrados em doses baixas (Portenoy, 2012).

Evidências sugerem, ainda, a existência de um efeito sinérgico do THC com agonistas de receptores opioides na redução da dor (Johnson, 2013; Johnson, 2010), assim como, de uma sinergia adicional entre THC e CBD, na qual o CBD potencializa o efeito analgésico do THC e reduz seus efeitos colaterais indesejáveis, através do antagonismo dos receptores CB1 (Johnson, 2010).

Desse modo, tal fato indica que o uso adjuvante dos Nabiximols em pacientes com dor relacionada ao câncer pode proporcionar benefícios significativos ao tratamento dessa população (Lichtman, 2018; Johnson, 2013; Portenoy, 2012; Johnson, 2010).

4.2 SEGURANÇA

Para avaliação da segurança do uso dos canabinoides na população em estudo, foi utilizado o parâmetro primário de efeitos adversos, assim como os parâmetros secundários de tolerabilidade, de taxas de desistência e de mortes durante as pesquisas.

Os efeitos colaterais comuns aos quatro estudos foram náuseas e vômitos. Ademais, três deles citaram tontura (Lichtman, 2018; Johnson, 2013; Portenoy, 2012) e dois apontaram sonolência como possíveis consequências (Johnson, 2013; Portenoy, 2012). Estes eventos foram considerados como uma provável relação causal à medicação em estudo.

Quanto à tolerabilidade e à taxa de desistência, no ensaio clínico de Johnson, 2013, a maioria dos pacientes permaneceu no estudo por mais de duas semanas e apenas três (7%) desistiram. Já no estudo de Lichtman (2018), as taxas de desistência por motivos diferentes da progressão da doença foram mais altas no grupo de Nabiximols, em comparação com o grupo placebo (26 contra 22, respectivamente). Ademais, segundo Portenoy, 2012, dos pacientes alocados para o grupo de Nabiximol de dose alta (16 sprays), 33% não conseguiram manter a dose até o final do estudo. Dessa forma, além de não ter sido observado efeito analgésico significativo neste grupo, esta dose também demonstrou ser mal tolerada.

Com relação às mortes, foram registradas as seguintes porcentagens de óbitos, exclusivamente durante o período de tratamento do estudo: 44,18% (Johnson, 2013), 13% (Johnson, 2010), 13,6% (Lichtman, 2018). Contudo, nenhuma delas foi atribuída à medicação do estudo. Apesar de o estudo de Portenoy (2012) não trazer dados numéricos sobre as mortes, ele informa que uma maior taxa de mortalidade foi observada no grupo de nabiximols de dose baixa, sendo esse achado inesperado.

Por fim, vale ressaltar que, de acordo com Johnson (2010), a combinação de THC:CBD mostrou um perfil de eficácia mais promissor do que o THC isolado, apoiado por evidências de sinergia adicional entre THC e CBD, na qual o CBD pode potencializar o efeito analgésico do THC e reduzir seus efeitos colaterais indesejáveis através do antagonismo dos receptores CB1, proporcionando um perfil de segurança melhor para o tratamento crônico.

4.3 LIMITAÇÕES

Entre as principais limitações citadas nas pesquisas estão os possíveis ajustes na dose de opioides realizados pelos pacientes durante a extensão do estudo, dificultando a avaliação de forma justa do potencial efeito poupador de opioides após a adição da terapia com canabinoides (Lichtman, 2018; Johnson, 2013; Portenoy, 2012).

As diferenças nas abordagens de tratamento de dor crônica entre os países participantes (Johnson, 2010) e a dificuldade de definição de critérios de elegibilidade rigorosos (Lichtman, 2018), importantes para garantir uma boa correspondência entre os pacientes de regiões diferentes, podem ter contribuído, também, para que as divergências demográficas influenciassem nos resultados (Lichtman, 2018) e (Johnson, 2010).

Ademais, a provável presença de fatores etiológicos associados à doença maligna avançada

e os desafios na interpretação do curso temporal e dos resultados em uma população em diminuição podem comprometer a avaliação dos dados (Johnson, 2013).

Por fim, possíveis imprecisões nas informações diárias fornecidas pelos pacientes (Johnson, 2010) e a sensibilidade limitada de um ou mais dos questionários utilizados nas pesquisas (Lichtman, 2018) podem, de certa forma, ter prejudicado a interpretação dos resultados.

5 CONCLUSÃO

Ainda que dois dos estudos não tenham alcançado significância estatística, diante da diferença entre o uso de canabinoides e placebo, todos eles revelam que o uso de TCH/CBD como terapia adjuvante em pacientes com câncer avançado apresenta alguma eficácia clínica no manejo da dor. Dessa forma, a presente revisão contribui para a literatura existente, ao examinar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso promissor dos canabinoides. Contudo, novos estudos que mitiguem as limitações apresentadas são necessários, a fim de corroborar a eficácia e a segurança do uso complementar dessa medicação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira, médico psiquiatra e docente da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM- Campus JK) pelo apoio na escrita do presente artigo, assim como pela sua contribuição nos estudos acadêmicos do uso dos canabinoides na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- GOOD, Phillip. et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC Palliative Care*, Londres, v. 18, n. 1, p. 1–7, dez. 2019.
- GOOD, Phillip D. et al. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *Journal of Palliative Medicine*, v. 23, n. 5, p. 650–655, maio 2020.
- GURGENCI, Taylan et al. Medicinal Cannabis (MedCan 3): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial to assess THC/CBD (1:20) to relieve symptom burden in patients with cancer—a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, v. 25, n. 1, p. 293, 2024.
- JOHNSON, Jeremy R. et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 46, n. 2, p. 207–218, ago. 2013.
- JOHNSON, Jeremy R. et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 39, n. 2, p. 167–179, fev. 2010.
- LICHTMAN, Aron H. et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 55, n. 2, p. 179–188.e1, fev. 2018.
- PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, Londres, v. 372, p. n71, mar. 2021.
- PORTENOY, Russell K. et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The Journal of Pain*, v. 13, n. 5, p. 438–449, maio 2012.
- THU, May Soe et al. Efficacy and mechanisms of cannabis oil for alleviating side effects of breast cancer chemotherapy (CBC2): protocol for randomized controlled trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 24, n. 1, p. 130, 2024.