ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2024.49

Eficácia dos fitocanabinoides no manejo da dor oncológica: uma revisão integrativa de ensaios clínicos randomizados.

Efficacy of Phytocannabinoids in the Management of Cancer Pain: An Integrative Review of Randomized Clinical Trials

Eficacia de los fitocannabinoides en el tratamiento de dolor por cáncer: una revisión integrativa de ensayos clínicos

Raíssa Ruperto

Médica pela Universidade Federal de Alagoas, Brasil.
Mestranda em Saúde da População e Comunidade pela Universidade de Saskatchewan, Canadá.
Autor de correspondência: draraissaruperto@hotmail.com

Submetido em 25 de março de 2024
Aceito para publicação em 29 de março de 2024
Publicado em 21 de novembro de 2024

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

RESUMO

Introdução: A *Cannabis sp.* é utilizada pelo ser humano a milhares de anos, e o seu potencial terapêutico vem sendo estudado, nas últimas décadas, como uma alternativa para o manejo da dor oncológica. Contudo, a quantidade de evidências científicas, que corroborem com o uso desse fármaco na prática clínica ainda é escassa. Logo, o objetivo desse estudo é fazer uma revisão integrativa de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do uso de fitocanabinoides para o manejo da dor do câncer. **Métodos**: A busca por artigos foi feita utilizando os descritores: "Cannabis" e "cancer pain". Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, artigos publicados entre os anos 2002 a 2023 e o uso da língua inglesa. **Resultados**: Foram encontrados 6 ensaios clínicos randomizados que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão, e em todos, o uso da Cannabis foi adjuvante a outras terapias analgésicas. Os trabalhos analisados são contraditórios quanto a eficácia da Cannabis no tratamento da dor oncológica. Em 4 estudos sugeriu-se que a Cannabis tem potencial de reduzir a intensidade e melhorar a percepção da dor oncológica. Efeitos adversos associados ao tratamento com Cannabis foram relatados em 5 trabalhos. A manutenção do uso do extrato pelo período pré-determinado e a definição de uma escala global de dor foram algumas das limitações para analisar e comparar os trabalhos. **Conclusão**: Os estudos nessa revisão são divergentes quanto ao potencial analgésico dos fitocanabinoides na dor oncológica e mais pesquisas devem ser realizadas para fomentar as evidências sobre o uso dessa terapia.

DESCRITORES: Maconha medicinal, canabinoides, dor do câncer, manejo da dor.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

RESUMEN

Introducción: Cannabis sativa L. ha sido utilizada por el ser humano desde hace miles de años, y en las últimas décadas se ha estudiado su potencial terapéutico como alternativa para el tratamiento del dolor oncológico. Sin embargo, la evidencia científica que apoya el uso de este fármaco en la práctica clínica es aún escasa. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión integradora de ensayos clínicos sobre la eficacia de los fitocannabinoides para el tratamiento del dolor oncológico. **Métodos**: La búsqueda de artículos se realizó utilizando los descriptores: "Cannabis" y "dolor oncológico". Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados, artículos publicados entre 2002 y 2023 y el uso del idioma inglés. **Resultados**: Se encontraron 6 ensayos clínicos aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, y en todos ellos el uso de Cannabis era adyuvante a otras terapias analgésicas. Los estudios analizados fueron contradictorios en cuanto a la eficacia del Cannabis en el tratamiento del dolor oncológico. Cuatro estudios sugirieron que el Cannabis tiene el potencial de reducir la intensidad y mejorar la percepción del dolor oncológico. En 5 estudios se notificaron efectos adversos asociados al tratamiento con Cannabis. Mantener el uso del extracto durante el periodo predeterminado y definir una escala de dolor global fueron algunas de las limitaciones a la hora de analizar y comparar los estudios. **Conclusión**: Los estudios de esta revisión son divergentes en cuanto al potencial analgésico de los fitocannabinoides en el dolor oncológico, y deberían realizarse más investigaciones para aumentar la evidencia sobre el uso de esta terapia.

DESCRIPTORES: Marihuana medicinal, canabinoides, dolor en cáncer, manejo del dolor.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

ABSTRACT

Introduction: Cannabis sativa L. has been used by humans for thousands of years, and its therapeutic potential has been studied in recent decades as an alternative for cancer pain management. However, the amount of scientific evidence that corroborates the use of this drug in clinical practice is still scarce. Therefore, the objective of this study is to make an integrative review of randomized clinical trials on the efficacy of the use of phytocannabinoids for the management of cancer pain. **Methods**: The search for articles was performed using the descriptors: "Cannabis" and "cancer pain". The inclusion criteria were randomized clinical trials, articles published between 2002 and 2023, and the use of the English language. **Results**: Six randomized clinical trials met the criteria, and in all of them, the use of Cannabis was adjuvant to other analgesic therapies. The analyzed studies are contradictory regarding the efficacy of Cannabis in the treatment of cancer pain. Four studies suggest that Cannabis has the potential to reduce the intensity and improve the perception of pain. Adverse effects associated with treatment were reported in five studies. Maintaining the use of the extract for the predetermined period and defining a global pain scale were some of the limitations in analyzing and comparing the studies. **Conclusion**: The studies in this review are divergent regarding the analgesic potential of phytocannabinoids in cancer pain, and more research should be conducted to foster evidence on the use of this therapy.

Keywords: Medical marijuana, cannabinoids, cancer pain. pain management.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sp.* é a espécie de uma planta que pertence à família Cannabaceae, caracterizada como um vegetal angiosperma com presença de flores sem pétalas, podendo ser dioicas (femininas ou masculinas) ou monoicas (hermafroditas)[1]. O uso dessa planta tem achados arqueológicos que remontam a 12.000 a.C. na Ásia Central[2]. Desde então, o cultivo da Cannabis teve como objetivo a extração da fibra (*hemp*) presente no seu caule, para a produção têxtil e alimentícia[3] e a retirada da resina produzida pelas flores femininas, para o uso medicinal e religioso, nas quais são encontrados terpenos, flavonoides e fitocanabinoides[4]. Registros indicam que o uso do extrato de maconha desempenhou um papel fundamental em diversas sociedades no mundo[5].

A despeito da disseminação da cannabis ao longo da história humana, foram solidificadas várias barreiras para seu uso a partir do século XIX e início do século XX. No Brasil, o uso da maconha ou "pito de pango", como era chamada na época, foi criminalizado no ano de 1830 pela Câmara Municipal do Rio de Janeiro[6]. Contudo, foi somente um século depois que a repressão ao cultivo, comércio e consumo da maconha ganhou forças internacionais durante a II Conferência Internacional do Ópio, em 1924, pela Liga das Nações (futura Organização das Nações Unidas - ONU). [7] Posteriormente, a retirada da cannabis das Farmacopeias britânica e norte-americana, em 1932 e 1941, respectivamente, reafirmou a proibição do uso medicinal [8].

Por outro lado, os estudos sobre as propriedades farmacológicas da maconha ampliaram-se a partir do final do século XIX, quando pesquisadores irlandeses isolaram o canabinol (CBN), um dos componentes da resina extraída das flores femininas da cannabis[9]. Já o canabidiol (CBD), outra substância presente na planta, foi inicialmente isolada em 1940 [10] e teve sua estrutura química descrita em 1963[11]. Em 1964, o delta-9-tetraidrocanabinol (Δ9-THC), um dos fitocanabinoides mais abundantes presentes na cannabis, foi isolado, identificado e sintetizado[12]. Desde então, mais de 100 fitocanabinoides foram descobertos e estão sendo amplamente estudados[13].

Na década de 1990, os primeiros receptores endocanabinoides foram encontrados no cérebro, chamados de CB1 e CB2[14]. Os ligantes canabinoides endógenos, o N-arachidonoyl-ethanolamine (anandamida) e o 2-arachidonoylglycerol

(2-AG), foram isolados em 1992 e 1995, respectivamente[15,16]. Tais descobertas deram um novo sentido para a utilização do extrato de maconha para fins terapêuticos no meio científico. Atualmente, os fitocanabinoides estão sendo objetos de estudo para diversas patologias como glaucoma, asma, depressão, ansiedade, epilepsia, mal de Alzheimer, neuralgia, esclerose múltipla, câncer, dor crônica, fibromialgia e muitas outras[17].

O Δ9-THC é um composto psicoativo com um grande potencial terapêutico como antiepiléptico, hipnótico, antiemético, antiespasmódico, analgésico e estimulante de apetite[18]. Essa substância atua como um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2[19,20]. No sistema nervoso central, o Δ9-THC atua ativando os receptores pré-sinápticos CB1 reduzindo assim a síntese de Monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) com efeitos funcionais na liberação de neurotransmissores[21]. Ademais, essa substância pode ativar diversas vias de sinalização intracelular através do receptor CB2[22].

O CDB é um composto terpeno fenólico que atua como modulador celular e apresenta mais de 65 alvos moleculares, tendo um potencial terapêutico como anticonvulsivante, neuroprotetor, anticancerígeno, ansiolítico, analgésico, cardioprotetor e anti-inflamatório[19,23]. Estudos sugerem que o canabidiol age em receptores CB1 por meio da modulação alostérica negativa, inibindo a enzima Hidrolase Amida de Ácido Graxo (FAAH) aumentando, assim, a quantidade de anandamida disponível[24]. O canabidiol atua nos receptores CB2 como um agonista de baixa afinidade. Além desses sítios, evidências mostram a interação dessa substância com Receptores de Potencial Transitório Vaniloides (TRPV) e Receptores de Serotonina (5-HT1A)[25].

A ONU, seguindo uma política proibicionista, manteve a cannabis na lista de drogas perigosas até o ano de 2020. Segundo o Relatório Mundial de Drogas de 2022, ela também continua a ser a droga mais utilizada em todo o mundo, e, em média, mais de 4% da população entre 15 e 64 anos a utiliza, anualmente[26]. Esses dados demonstram a importância da criação e regulamentação de políticas inclusivas e educativas relacionadas ao uso e abuso da maconha, respaldadas por mais pesquisas científicas[27].

O Câncer e a Dor

O câncer é uma doença com prevalência mundial ascendente, e segundo o *Global Cancer Observatory* (Globocan), elaborado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, em 2020, ocorreram 19,3 milhões de casos novos de câncer no

mundo. No Brasil, a estimativa para o período de 2023 a 2025 é de 704 mil novos casos[28]. O aumento da incidência dessa doença está associado ao envelhecimento e crescimento populacional, além do estilo de vida adotado pela sociedade contemporânea[29].

O câncer é uma doença com repercussões orgânicas variadas, e que frequentemente evolui para um quadro de dor aguda ou crônica[30]. A dor oncológica acompanha mais da metade dos pacientes com câncer, sendo um importante determinante de saúde referente a qualidade de vida dessa população[31]. Para o manejo desse sintoma, os profissionais de saúde são orientados a utilizar medicações específicas conforme a severidade da dor dos pacientes, baseando-se na escala analgésica de dor da OMS (Organização Mundial da Saúde). Contudo, essa estratégia é eficaz para 70-90% dos pacientes oncológicos, sugerindo que 10% a 30% ainda sofrem de dor refratária[32], o que reafirma a importância do estudo da dor em oncologia[33].

Ademais, dor total é um conceito criado por Cicely Saunders que analisou a dor baseada nas dimensões física, emocional, social e espiritual, reforçando o caráter multifatorial do diagnóstico e tratamento desse sintoma[34]. O controle da dor oncológica, a partir do conceito de dor total, requer acompanhamento de uma equipe interdisciplinar que trate o paciente de maneira individualizada e integrada, o que torna ainda mais desafiador o manejo desse sintoma nessa população[35].

A dor orgânica do câncer varia de acordo com o grau de acometimento da doença, com as comorbidades do paciente e com o tratamento instituído[36]. O alívio da dor oncológica é usualmente feito com a prescrição de opioides, que são usados há milênios pelo ser humano e foram aprimorados e sintetizados com o desenvolvimento científico[37,38]. A oncologia clínica indica recorrentemente essa classe de medicamentos, no entanto, eles são responsáveis por efeitos adversos como tolerância, constipação, prurido, dependência e depressão do sistema respiratório. Diante disso, a busca por alternativas analgésicas em oncologia é um assunto fundamental para pacientes, familiares e toda equipe de saúde[39].

O uso do extrato de cannabis para o manejo da dor oncológica vem sendo estudado como terapia analgésica nos últimos anos, visto que em diversos quadros clínicos a administração de outros fármacos não é suficiente para aliviar esse sintoma[40]. Pesquisadores descobriram que receptores CB1 estão em alta concentração nas regiões responsáveis pela percepção e modulação da dor no cérebro[41]. No entanto, poucos

ensaios clínicos de alta qualidade foram realizados sobre o assunto, o que dificulta a indicação dos fitocanabinoides[42].

Além da dor, a maconha também está sendo estudada para tratamento de outros sintomas que acompanham o paciente oncológico, como náusea induzida pela quimioterapia, insônia, depressão e ansiedade[43,44]. A *Cannabis sp.* pode transformar a assistência ao paciente oncológico como uma medicação que alivie diversos sintomas que geram desconforto e sofrimento[45].

O objetivo desse estudo é fazer uma revisão integrativa de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do uso de fitocanabinoides para controle da dor em pacientes oncológicos. É fundamental fomentar a realização de estudos sobre a cannabis medicinal a fim de que mais opções terapêuticas sejam difundidas na prática médica, com sólidas bases em evidências científicas.

METODOLOGIA

Para realização dessa revisão integrativa foram empregados os descritores presentes no DeCS/MeSH: “Cannabis” e “cancer pain”. Foram utilizadas as plataformas de busca PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os filtros de busca foram ensaios clínicos randomizados e estudos em seres humanos no período de 2002 a 2023 em língua inglesa. Alguns artigos foram encontrados por meio de análise de outras revisões de literatura com a mesma temática[46]. Foram excluídos estudos em outras línguas, revisões de literatura, estudos em animais, estudos sobre o uso do extrato de cannabis para o tratamento de outros sintomas, e protocolos de pesquisas. Foram encontrados 79 estudos no total, e seis corresponderam aos critérios estipulados na presente revisão.

Os artigos encontrados foram tabulados no *Microsoft Excel* por autor, apresentação do extrato de cannabis, dose ofertada, número de indivíduos na pesquisa, tempo de estudo e resultados quanto ao alívio da dor oncológica (Tabela 1).

RESULTADOS

Foram encontrados seis ensaios clínicos randomizados que administraram o extrato de cannabis para o manejo da dor em pacientes com diagnóstico de câncer. Em

todos os trabalhos, o extrato foi utilizado como adjuvante a outras opções analgésicas. A dor oncológica é bastante prevalente na população com câncer e amenizar esse sintoma é um objetivo terapêutico indispensável.

Tabela 1 – Ensaios clínicos randomizados que administraram fitocanabinoides para alívio da dor em pacientes oncológicos.

Autores (ano):	**Apresentação do extrato de Cannabis:**	**Doses:**	**População estudada (n)**	**Tempo de uso:**	**Resultados quanto a analgesia:**
Johnson et al. (2010)	Spray (THC:CBD): 100 microL - 2.7mg:2.5mg (THC): 100 microL - 2.7mg	Máximo de 48 jatos/dia	177: 60 – THC:CBD 58 – THC 59 – Placebo	3 semanas: 1 semana de titulação 2 semanas de manutenção	Uso de THC:CBD demonstrou melhora na média diária dos escores de dor; o uso de THC isolado não demonstrou diferença significativa nos escores de dor, em relação ao uso de placebo.
Portenoy et al. (2012)	Spray (THC:CBD): 100 microL - 2.7mg:2.5 mg	Baixa: 1-4 jatos/dia Moderada: 6-10 jatos/dia Alta: 11-16 jatos/dia	360: 269 – THC:CBD 91 - Baixa dose 88 – Moderada dose 90 – Alta dose 91 – Placebo	5 semanas: 1 semana de titulação 4 semanas de manutenção	A severidade da dor média diária reduziu com o uso do extrato de THC:CBD em doses baixas e médias.
Johnson et al. (2013)	Spray (THC:CBD): 100 microL - 2.7mg:2.5 mg (THC): 100 microL - 2.7mg	Máximo de 48 jatos/dia	43: 39 - THC:CBD 4 – THC	7-10 dias de titulação Média de 25 dias para THC:CBD Média de 151,5 dias para THC	O uso a longo prazo do extrato de Cannabis sugeriu ser eficaz e bem tolerado para alívio da dor.
Fallon et al. (2017)	Spray (THC:CBD): 100 microL - 2.7mg:2.	Máximo de 10 jatos/dia	Estudo 1 - 399: 200 - THC:CBD 199 – Placebo	Estudo 1- 5 semanas: 2 semanas de titulação 3 semanas de	Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso do spray de Cannabis e de placebo.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

	5 mg		Estudo 2 - A: 406 - THC: CBD B: 103 - THC: CBD 103 - placebo	manutenção Estudo 2- 10 dias para avaliar efeito no sintoma de dor 4 dias de titulação 5 semanas de manutenção	
Lichtman et al. (2018)	Spray (THC: CBD): 100 microL - 2.7mg:2.5 mg	1 a 10 jatos/dia	380: 190 - THC: CBD 190 – Placebo	5 semanas: 2 semanas de titulação 3 semanas de manutenção	Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso do spray de Cannabis e de placebo.
Zylla et al. (2021)	Creme, óleo, cápsula, spray	Início: THC: CBD 2.5-5mg/dia:2.5–5mg/dia Máximo: THC: CBD 30-40mg/dia 30-40mg/dia	30: 15 – THC:CBD 15 – Placebo primeiros 3 meses; THC:CBD após 3 meses	3 meses (tempo de titulação individualizado)	Melhora da meta pessoal de dor nos pacientes que utilizaram fitocanabinoides e redução do uso de opioides.

Em Johnson et al. (2010) foram selecionados 177 pacientes com câncer em estágio avançado fazendo o uso de opioides em altas doses. Os pacientes foram divididos em três grupos: os que usaram o spray do extrato de *Cannabis sp.* composto por THC:CBD (*Sativex*); os que usaram o spray de THC isolado; e aqueles que usaram placebo. O estudo foi conduzido pelo período de 2 semanas, após 1 semana de titulação da posologia do spray. A dose de um jato de spray combinado era de 2,7mg de THC e de 2,5mg de CBD; e a dose do spray isolado era de 2,7mg de THC. O spray de placebo era composto de excipientes e corantes. A dose máxima permitida foi de 48 jatos de spray/dia. A Escala de Avaliação Numérica (EAN) da Dor, o Inventário Breve da Dor (BPI-SF), e o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Câncer-C30 (EORTC-QLQ-C30) foram utilizados para avaliar o nível da dor, o status global de saúde, a funcionalidade dos pacientes, os sintomas e os efeitos adversos. Os resultados da pesquisa demonstraram que houve uma diferença significativa na melhora dos escores de dor entre os pacientes que fizeram uso do spray combinado de THC:CBD em relação aos que usaram placebo (p=0.014). Em

contraste, não houve diferença significativa entre os que fizeram uso do spray de THC isolado em relação aos que usaram placebo (p=0.245). Além disso, 60% dos pacientes relataram efeitos adversos com o uso do extrato de Cannabis, como sonolência, tontura e náuseas.

Uma segunda fase desse primeiro estudo, relatado em Johnson et al. (2013), teve como objetivo avaliar a segurança e tolerância do uso do extrato de Cannabis pelos pacientes com diagnóstico de câncer a longo prazo. 43 participantes foram divididos em dois grupos: um grupo que fez uso do THC isolado, e outro que fez uso de THC:CBD (*Sativex*). O primeiro grupo foi composto de 4 pessoas e o segundo grupo de 39 pessoas. A duração do uso da medicação variou, sendo a média foi de 151,5 dias no primeiro grupo e de 25 no segundo. Foi aplicado o Inventário Breve da Dor (BPI-SF), na primeira e na quinta semana do uso do extrato de Cannabis, que acusou uma redução na severidade e gravidade da pior dor sentida pelos pacientes. Também foi relatada uma redução na necessidade de ajustes nas dosagens das demais drogas analgésicas durante o uso da maconha. Foi aplicado o EORTC QLQ-C30, para avaliação dos efeitos adversos, no qual foram reportados sintomas como tontura, náuseas, vômitos, boca seca, sonolência e confusão.

Portenoy et al. (2012) delineou um estudo no qual 360 pacientes com diagnóstico de câncer avançado e dor crônica foram divididos em 4 grupos: os que usaram o spray combinado de Cannabis (*Sativex)* em doses baixas (1-4 jatos/dia), os que usaram em doses moderadas (6-10 jatos/dia), os que usaram em doses altas (11-16 jatos /dia), e aqueles que usaram placebo. O estudo foi realizado pelo período de 5 semanas. A dor dos pacientes foi avaliada por meio de um sistema interativo de gravação de voz, em que os pacientes avaliavam seu nível de dor diária por meio de uma escala numérica de 0-10. Também foram utilizados o BPI-SF, o EORTC QLQ-C30 e outros instrumentos para avaliar a qualidade de vida dos pacientes e a presença de efeitos adversos.

O primeiro ponto de investigação desse trabalho teve como objetivo verificar a proporção de pacientes que obteriam 30% de melhora no escore de dor após o uso da medicação em comparação com o escore no início do estudo. Foi demonstrado que não houve diferença significativa entre o grupo que usou o extrato de Cannabis e o que usou placebo, nesse primeiro ponto de investigação (p=0,59).

No entanto, no segundo ponto de investigação, em que foram avaliadas as taxas

de resposta contínua dos pacientes, foi demonstrada redução na severidade da dor, em relação ao uso de placebo, nos grupos que utilizaram doses baixas (p=0,008) e moderadas (p=0,038) de *Sativex*. A descontinuação da Cannabis foi realizada por 27,8% dos participantes que utilizaram doses altas do spray; por 17,2%, dos que utilizaram doses moderadas; por 14,3%, dos que utilizaram doses baixas; e por 17,6%, dos que utilizaram placebo. Efeitos adversos foram relatados por 29,5% dos pacientes que utilizaram *Sativex* em comparação com 24,2% dos que utilizaram placebo.

O trabalho conduzido por Fallon et al. (2017) delineou duas vertentes de estudo: na primeira foram randomizados 399 pacientes com câncer avançado fazendo uso de doses estáveis de opioides, separados em um grupo que usaria spray de Cannabis (*Sativex)* e outro grupo que usaria placebo. Na segunda vertente do estudo foi ofertado a 508 pacientes com dor oncológica o uso do spray de Cannabis por 10 dias, e os indivíduos que obtiveram melhora da dor em 15%, baseada na Escala de Avaliação Numérica (EAN) da Dor, foram randomizados em um grupo que usaria o extrato e outro que usaria o placebo. Além da EAN, também foi utilizado um sistema interativo de voz para avaliação contínua do nível de dor dos participantes.

Na primeira vertente do estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na redução da severidade da dor entre o grupo que utilizou o spray de Cannabis e o que utilizou placebo (p=0,274), assim como também não houve diferença significativa na segunda vertente entre os dois grupos (p=0,917). Em relação aos efeitos adversos, 68% dos pacientes utilizando o extrato queixaram-se de efeitos colaterais associados ao uso da medicação, percentual esse semelhante aos pacientes que utilizaram placebo, que foi de 64%.

O estudo de Lichtman et al. (2018) comparou o uso ode *Sativex* e placebo em 380 pacientes com dor crônica associada a um quadro oncológico avançado. Nesse trabalho foram utilizadas duas ferramentas de cálculos para comparar os dados coletados. Não houve diferença significativa entre os valores da EAN da Dor no início e no final do trabalho, entre o grupo que fez uso de Cannabis e o grupo que fez uso de placebo, utilizando o teste de *Wilcoxon rank-sum* (p=0,0854). Também não houve diferença significativa entre os escores da dor média e da dor mais intensa ao longo do dia entre os grupos analisados, utilizando os cálculos de análise de covariância (p=0,253 e p=0,678, respectivamente). Houve uma melhora significativa dos escores de dor entre pacientes norte-americanos quando comparados a outras nacionalidades. Além disso, foi

relatado que 35,2% dos pacientes que utilizaram fitocanabinoides reportaram a presença de efeitos adversos, em comparação com 20,7% dos que utilizaram placebo.

Em Zylla et al. (2021) foi estudado o uso do extrato de Cannabis por pacientes em estágio IV de câncer fazendo uso de opioides, para avaliar viabilidade, posologia, efeito analgésico, tolerância e satisfação dos pacientes. Foram randomizados 30 pacientes, em que 15 fariam uso de Cannabis por 03 meses, e 15 fariam somente o acompanhamento oncológico por esse período, com o início do uso do extrato a partir do quarto mês. A apresentação farmacológica foi variada e controlada pelos pesquisadores que disponibilizaram a droga por meio de creme, óleo, cápsula, ou spray, baseado em uma análise individualizada dos participantes. Os pacientes responderam questionários de monitoramento de sintomas para computar o escore de dor por meio de uma escala visual de 0-10. O estudo realizado concluiu que o uso da Cannabis manteve a média de escores de dor similar em ambos os grupos, no entanto, otimizou a meta pessoal de dor nos pacientes do primeiro grupo. A dose diária de opioides para controle da dor foi reduzida em 20% em ambos os grupos. Nenhum efeito adverso foi reportado durante o estudo.

DISCUSSÃO

A dor é um sintoma limitante que afeta a qualidade de vida e bem-estar, e por ser prevalente na população com câncer, o desenvolvimento e a aplicação de novas terapias analgésicas é uma urgência para esse grupo[53]. Os pacientes oncológicos apresentam dores associadas diretamente ao câncer, principalmente quando associado a metástase óssea, câncer infiltrando tecidos moles ou pressionando nervos, e dores relacionadas ao tratamento, como a radioterapia ou quimioterapia, por exemplo[54].

A quantidade de ensaios clínicos que analisam o uso do extrato de cannabis, por pacientes com dor oncológica, é muito pequena, o que limita a evidência científica da sua indicação terapêutica[55]. Ademais, o emprego medicinal de fitocanabinoides ainda é estigmatizado pela sociedade científica, além de estar associado ao interesse de investidores, como grupos da indústria farmacêutica[56]. Esse panorama dificulta a realização e análise de pesquisas que não contenham vieses[57].

O uso de opiáceos é fundamental para a maioria das pessoas com câncer que

apresentam sintomas álgicos, contudo o uso indiscriminado dessa medicação é um desafio emergente na área de saúde por trazer riscos como efeitos adversos, tolerância e dependência[58]. A dor refratária ao uso de opioides em altas doses para os pacientes oncológicos é comum, e o uso dos derivados da Cannabis pode ser uma alternativa para tais limitações[59]. Os pacientes dos estudos analisados apresentavam dor secundária a um câncer e usavam os opioides de maneira contínua. Dessa forma, por existirem semelhanças neuroquímicas e neuroanatômicas entre os receptores canabinoides e os receptores μ opioides, é crescente o interesse por pesquisas que explorem terapias combinadas[60].

Além disso, a dor é uma variável multidimensional, e por isso, mesmo com o uso de drogas que bioquimicamente são analgésicas, o acompanhamento e a avaliação individualizada desse sintoma são necessários[61]. É indispensável que o paciente faça seguimento terapêutico com uma equipe interdisciplinar preparada para entender as causas orgânicas e não orgânicas da dor para um manejo adequado[62].

Os estudos de Zylla et al. (2021), Fallon et al. (2017) e Lichtman et al. (2018), analisaram grupos de pacientes com câncer incurável ou avançado. Logo, uma limitação importante desses trabalhos foi a manutenção do uso extrato de maconha durante todo o período pré-determinado no protocolo inicial da pesquisa, visto que alguns pacientes necessitaram interromper a participação no estudo devido às internações hospitalares, às complicações da doença de base, e outros faleceram.

Dos ensaios clínicos analisados nessa revisão, Johnson et al. (2010), Portenoy et al. (2012) e Johnson et al. (2013) sugeriram que a cannabis tem o potencial de melhorar a severidade da dor em pacientes oncológicos. Já em Zylla et al. (2021) a meta pessoal de dor dos pacientes foi otimizada com o uso do extrato de Cannabis. Contudo, em Lichtman et al. (2018) e Fallon et al. (2017) não foram evidenciadas diferenças significativas na média global de dor entre os pacientes que fizeram o uso do extrato de Cannabis e os que usaram placebo.

Os instrumentos de classificação e avaliação da dor, assim como as escolhas metodológicas de análise desses dados, afetam diretamente os resultados dos estudos analisados[63]. Nos trabalhos incluídos nessa revisão, foram utilizados múltiplos questionários, como a Escala de Avaliação Numérica da Dor (em diferentes sistemas), o Inventário Breve da Dor (BPI-SF) e a Escala visual de Dor. Logo, uma limitação dessa revisão integrativa foi comparar de maneira confiável os desfechos dos ensaios clínicos

diante da diversidade nas abordagens metodológicas[64].

A duração do uso de fitocanabinoides variou de 2 semanas a 37 semanas entre os estudos. Períodos de titulação foram delimitados em todos os ensaios clínicos para atingir doses analgésicas a serem utilizadas nas demais semanas. As doses de fitocanabinoides estipuladas durante os ensaios clínicos variaram de 2,7mg/dia a 129,6 mg/dia de THC, e de 2,5mg/dia a 120mg/dia de CBD. A Cannabis é composta por centenas de fitocanabinoides que ainda estão sendo estudados e que podem causar diferentes efeitos, que variam de acordo com a dosagem instituída e com a resposta orgânica individual[65]. Portanto, a titulação individualizada para o uso do extrato de Cannabis é necessária e de suma importância para a avaliação da tolerância, da dose analgésica e dos possíveis efeitos adversos[66].

Um dado importante a ser pontuado sobre os ensaios clínico foi a forma de apresentação e a via de administração da droga: Johnson et al. (2010), Johnson et al. (2013), Portenoy et al. (2012), Fallon et al. (2017) e Lichtman et al. (2018) avaliaram o uso do extrato de cannabis somente em forma de spray oral; e Zylla et al. (2021) avaliaram o uso do extrato em diferentes apresentações farmacológicas, como óleo vaporizado, tintura, solução oral e pílulas.

O potencial analgésico de um fármaco pode variar segundo a forma de apresentação e via de administração[67]. O uso da cannabis por via oral é benéfico quando comparado à via inalatória, em relação ao potencial de abuso, mas tem como desvantagem o metabolismo hepático de primeira passagem, que pode reduzir a biodisponibilidade da medicação[68]. Já a via inalatória tem uma concentração sérica de pico muito maior em relação às outras vias de administração e pode ser benéfica principalmente para alívio da dor não-crônica[69], no entanto, pode facilitar o surgimento de doenças respiratórias agudas[70]. Por conseguinte, faz-se necessário o aumento do número de pesquisas com o uso do extrato de maconha em diferentes formas farmacêuticas e vias de administração no tratamento da dor oncológica, com a finalidade de aumentar o escopo dos dados comparativos.

A fim de delinear a segurança do uso do extrato de Cannabis, os ensaios clínicos utilizaram diferentes estratégias como a aplicação de questionários, realização de testes de laboratório, acompanhamento por *call center*, consultas com profissionais da saúde, e chamadas telefônicas. Em cinco dos estudos presentes nessa revisão, houve relatos de pacientes que deixaram de participar da pesquisa diante da presença de efeitos adversos,

tanto nos grupos que utilizaram o extrato de Cannabis, quanto nos grupos que utilizaram o placebo. Os efeitos adversos causados foram leves e de fácil controle, e sintomas mais severos foram associados a doenças de base e suas complicações.

O risco de que os fitocanabinoides causem efeitos adversos durante o manejo da dor deve ser discutido entre os profissionais de saúde e os pacientes oncológicos[71]. A maioria dos estudos presentes na literatura, que analisaram esses efeitos, reportaram sintomas discretos e dose-dependentes, como tontura, boca seca, aumento do apetite, sono e efeitos psicoativos[72]. Além disso, tais sintomatologias são menos severas de que outras causadas por medicações habitualmente prescritas pelos médicos[73].

CONCLUSÕES

Os estudos sobre a *Cannabis sp*. contribuíram para a ampliação do conhecimento científico sobre essa espécie vegetal, mas também sobre o próprio organismo humano. Os fitocanabinoides atuam em diversos órgãos, e estão sendo estudados para o tratamento de muitas doenças e sintomatologias, e, especialmente, para o alívio da dor. Dessa forma, o uso de cannabis para o tratamento da dor oncológica vem ganhando notoriedade pelo seu efeito analgésico e sinérgico a outras medicações.

Os estudos apresentados nessa revisão são divergentes quanto ao benefício do uso do extrato de cannabis para o tratamento da dor oncológica. Em quatro estudos apresentados, sugeriu-se que essa substância tem o potencial de melhorar a severidade ou a meta pessoal de dor dos pacientes; e em outros dois não houve alívio álgico. Além disso, os fitocanabinoides foram considerados medicações seguras, causando efeitos adversos toleráveis e de fácil manejo.

As limitações para a análise dos ensaios clínicos presentes nessa revisão foram: amostras pequenas de participantes; as diferentes ferramentas metodológicas de análise e de acompanhamento das populações (que dificultaram uma comparação efetiva entre os resultados dos trabalhos); a baixa variabilidade nas formas de apresentação e vias de administração dos fitocanabinoides; e as complicações associadas a doenças de base (que fizeram com que o número total de participantes fosse reduzido ao longo das pesquisas).

É fundamental que novos ensaios clínicos randomizados sejam realizados e

fomentados a fim de que os profissionais de saúde possam prescrever, com mais embasamento científico, fitocanabinoides para o tratamento da dor oncológica, tendo mais clareza sobre as indicações, dosagens, formas de apresentação, vias de administração e segurança. O aumento dos estudos nessa área pode tornar viável o alívio da dor e favorecer a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. Molecules. 2020 Dec 8;25(24):5792.
2. Schultes RE. Man and marihuana. Nat Hist 1973;82(7):59.
3. Cerino P, Buonerba C, Cannazza G, D'Auria J, Ottoni E, Fulgione A, Di Stasio A, Pierri B, Gallo A. A Review of Hemp as Food and Nutritional Supplement. Cannabis Cannabinoid Res. 2021 Feb 12;6(1):19-27.
4. Zuardi AW. History of Cannabis as a medicine: a review. Braz J Psychiatry [Internet]. 2006Jun;28(2):153–7.
5. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of Cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. Epilepsy Behav. 2017 May;70(Pt B):298-301.
6. Barros A, Peres M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. Revista Periferia, 2011; 3(2).
7. Carlini EA. A história da maconha no Brasil. J bras psiquiatr [Internet]. 2006;55(4):314–7.
8. Kalant H. Medicinal use of Cannabis: history and current status. Pain Res Manag 2001;6(2):80–91
9. Pain S. A potted history. Nature. 2015 Sep 24;525(7570):S10-1.
10. Adams R, Hunt M, and Clark J. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. Journal of the American Chemical Society. 1940 62 (1), 196-200.
11. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. Tetrahedron. 1963 Dec;19(12):2073-8.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc. 1964;86(8):1646-7.
13. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Prog Chem Org Nat Prod. 2017;103:1-36.
14. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol. 1988 Nov;34(5):605-13.
15. Devane WA. *et al*. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. Science. 1992; 258:1946-1949.
16. Luchicchi A, Pistis M. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol: Pharmacological Properties, Functional Features, and Emerging Specificities of the Two Major Endocannabinoids. Mol Neurobiol. 2012; 46: 374–392.
17. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signalling and Function in the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2018 Mar

13;19(3):833.
18. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456–2473.
19. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. Mayo Clin Proc. 2018 Dec;93(12):1842-1847.
20. Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. Toxicon. 2004 Sep 15;44(4):461-7.
21. Busquets-Garcia A, Melis M, Bellocchio L, Marsicano G. Special issue editorial: Cannabinoid signalling in the brain: New vistas. Eur J Neurosci. 2022 Feb;55(4):903-908.
22. Tagen, M., & Klumpers, L. E. (2022). Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ8-THC): Comparative pharmacology with Δ9-THC. British Journal of Pharmacology. 2022; 179(15), 3915– 3933.
23. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, Wang Y, Liang C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. Eur J Med Chem. 2020 Apr 15;192:112163.
24. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. Psychopharmacology (Berl). 2021 Jan;238(1):9-28.
25. Zádor F, Wollemann M. Receptome: Interactions between three pain-related receptors or the "Triumvirate" of cannabinoid, opioid and TRPV1 receptors. Pharmacol Res. 2015 Dec;102:254-63.
26. UNODC, World Drug Report 2022. United Nations publication. 2022.
27. Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Altice F, Balicki M, Buxton J, Cepeda J, Comfort M, Goosby E, Goulão J, Hart C, Kerr T, Lajous AM, Lewis S, Martin N, Mejía D, Camacho A, Mathieson D, Obot I, Ogunrombi A, Sherman S, Stone J, Vallath N, Vickerman P, Zábranský T, Beyrer C. Public health and international drug policy. Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1427-1480.
28. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, Ministério da Saúde (BR); 2022.
29. Castro MCF de, Fuly P dos SC, Santos MLSC dos, Chagas MC. Total pain and comfort theory: implications in the care to patients in oncology palliative care. Rev Gaúcha Enferm. 2021;42:e20200311.
30. Brozović G, Lesar N, Janev D, Bošnjak T, Muhaxhiri B. CANCER PAIN AND THERAPY. Acta Clin Croat. 2022 Sep;61(Suppl 2):103-108.
31. Clark D. Cicely Saunders: a life and legacy. New York; Oxford: Oxford University Press, 2018.
32. Vayne-Bossert, P., Afsharimani, B., Good, P. et al. Interventional options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence?. Support Care Cancer 24, 1429–1438 (2016).
33. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. CA Cancer J Clin. 2018 May;68(3):182-196.
34. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? Curr Pain Headache Rep. 2013 Apr;17(4):328.
35. Fink RM, Gallagher E. Cancer Pain Assessment and Measurement. Semin Oncol Nurs. 2019 Jun;35(3):229-234.
36. Lopes-Júnior LC, Lima RAG de. Cuidado ao câncer e a prática interdisciplinar. Cad Saúde Pública [Internet]. 2019;35(1):e00193218.

37. Oliveira A da L, Palma Sobrinho N da, Cunha BAS. Chronic cancer pain management by the nursing team. Rev dor. 2016Jul;17(3):219–22.
38. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, Buckley DN, Thabane L, Bhandari M, Guyatt GH, Agoritsas T, Busse JW. Opioid-sparing effects of medical Cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ Open. 2021 Jul 28;11(7):e047717.
39. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.
40. Herrero-Trujillano M. Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2022 ; 29(Suppl 1): 14-19.
41. Shin S, Mitchell C, Mannion K, Smolyn J, Meghani SH. An Integrated Review of Cannabis and Cannabinoids in Adult Oncologic Pain Management. Pain Manag Nurs. 2019 Jun;20(3):185-191.
42. Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, Chow E, O'Hearn S. A selective review of medical Cannabis in cancer pain management. Ann Palliat Med. 2017 Dec;6(Suppl 2):S215-S222.
43. Feingold D, Weinstein A. Cannabis and Depression. Adv Exp Med Biol. 2021;1264:67-80.
44. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Lyman GH. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797.
45. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. Biomolecules. 2020 Nov 19;10(11):1575.
46. Meng H, Dai T, Hanlon JG, Downar J, Alibhai SMH, Clarke H. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. Curr Opin Support Palliat Care. 2020 Jun;14(2):87-93.
47. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage. 2010 Feb;39(2):167-79.
48. 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 Aug;46(2):207-18.
49. 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 May;13(5):438-49.
50. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Lichtman AH, Kornyeyeva E. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid

therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. Br J Pain. 2017 Aug;11(3):119-133.
51. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornyeyeva 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 Feb;55(2):179-188.e1.
52. Zylla, DM., Eklund, J., Gilmore, G. Gavenda, A. Guggisberg, J. VazquezBenitez, G. Pawloski, P. Arneson, T. Richter, S. Birnbaum, A. Dahmer, S. Tracy, M. Dudek. A. A randomized trial of medical Cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. Support Care Cancer, 2021; 29: 7471–7478.
53. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 6;7(7):CD012592.
54. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. Cancer J. 2019 Sep/Oct;25(5):343-348.
55. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on Cannabis and cannabinoids for cancer pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2020 Dec;33(6):825-831.
56. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. Plast Reconstr Surg. 2010 Aug;126(2):619-625.
57. Christopher A. Legare, Wesley M. Raup-Konsavage, Kent E. Vrana; Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology 4 March 2022; 107 (3-4): 131–149.
58. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. Clin Pharmacol Ther. 2011 Dec;90(6):844-51.
59. Dalal S, Bruera E. Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:24-35.
60. Romero-Sandoval EA, Fincham JE, Kolano AL, Sharpe BN, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. Pharmacotherapy. 2018 Jun;38(6):651-662.
61. Danon N, Al-Gobari M, Burnand B, Rodondi PY. Are mind-body therapies effective for relieving cancer-related pain in adults? A systematic review and meta-analysis. Psychooncology. 2022 Mar;31(3):345-371.
62. Braz MM. *et al.* Atuação multidisciplinar em oncologia: o que preciso saber? 1 ed. Santa Maria, RS: Universidade Federal de Santa Maria, Pró Reitoria de Extensão; 2022.
63. Younger J, McCue R, Mackey S. Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. Curr Pain Headache Rep. 2009 Feb;13(1):39-43.
64. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. Korean J Intern Med. 2018 Mar;33(2):277-283.
65. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 2011 Sep 1;6(4):237-49.
66. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical Cannabis administration and dosing. Eur J Intern Med. 2018 Mar;49:12-19.
67. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. Prog Chem Org Nat Prod. 2017;103:103-131.
68. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers. 2007 Aug;4(8):1770-804.

69. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. Curr Rheumatol Rep. 2017 Oct 5;19(11):67.
70. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, Siles A, Torrens M, Busardo FP, Farré M. Oral Administration of Cannabis and Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2020; 23;56(6):309.
71. To J, Davis M, Sbrana A. et al. MASCC guideline: Cannabis for cancer-related pain and risk of harms and adverse events. Support Care Cancer. 2023; 31:202.
72. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, Shbiro L, Novack V. Prospective analysis of safety and efficacy of medical Cannabis in large unselected population of patients with cancer. Eur J Intern Med. 2018 Mar;49:37-43.
73. Steele G, Arneson T, Zylla D. Comprehensive Review of Cannabis in Patients with Cancer: Availability in the USA, General Efficacy, and Safety. Curr Oncol Rep, 2019; 21: 10.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Márcia Ruperto, por todo apoio ao longo do caminho.

DATA DE ENTREGA DOS ORIGINAIS

25/03/2024