



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA

ANA CAROLINA BENVINDO BARJUD

GABRIEL MEDEIROS OLIVEIRA PIRES

**O USO DA CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA DE
TRATAMENTO PALIATIVO PARA A DOR ONCOLÓGICA.**

PARNAIBA-PI

2021

ANA CAROLINA BENVINDO BARJUD

GABRIEL MEDEIROS OLIVEIRA PIRES

**O USO DA CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA DE
TRATAMENTO PALIATIVO PARA A DOR ONCOLÓGICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof. Me. José Lopes Pereira Júnior

Coorientador: Diego Alves Ramos

PARNAIBA-PI

2021

ANA CAROLINA BENVINDO BARJUD

GABRIEL MEDEIROS OLIVEIRA PIRES

**O USO DA CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA DE
TRATAMENTO PALIATIVO PARA A DOR ONCOLÓGICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof. Me. José Lopes Pereira Júnior

Coorientador: Diego Alves Ramos

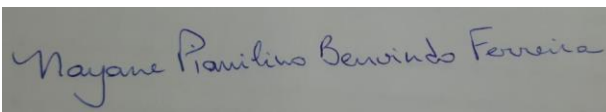
Aprovado em 27 de novembro de 2021

BANCA EXAMINADORA



Prof(a). (Orientador)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) -
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof(a). (1ª Membro)

Centro Universitário UniFacid - Wyden Educacional



Prof(a). (2ª Membro)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) -
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
OBJETIVOS.....	6
METODOLOGIA	7
RESULTADOS.....	7
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO	17
AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTOS	17
REFERÊNCIAS.....	17

INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), a dor é conceituada como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial, tendo diversas explicações, que são as etiologias. Dessa forma, a dor é considerada como uma síndrome resultante da interpretação do aspecto físico-químico do estímulo nocivo e da sua interação com as características individuais como o humor. (RAJA, 2020-2021), (CUNHA, 2015)

A dor é dividida em dois tipos, aguda e crônica. A dor aguda é tida como um sinal de alerta, apontando na maioria das vezes para outra patologia de base, geralmente alguma lesão tecidual. A dor crônica, persiste por mais de 3 meses, e por mais de 1 mês após a eliminação da lesão tecidual aguda ou acompanha uma lesão tecidual que não tem cura. Geralmente as etiologias associadas a dor crônica, são doenças crônicas (artrite), lesões (ligamento rompido) e algumas doenças primárias (fibromialgia). (KRELING, 2006)

A dor crônica, de um modo geral, leva o indivíduo a manifestar sintomas como alterações nos padrões de sono, apetite e libido, manifestações de irritabilidade, alterações de energia, diminuição da capacidade de concentração, restrições na capacidade para as atividades familiares, profissionais e sociais. Nos indivíduos com essa condição, a persistência da dor prolonga a existência desses sintomas, podendo exacerbá-los. (KRELING, 2006)

Existem inúmeros tipos de dores que são caracterizadas como crônicas, dentre elas a dor oncológica, pois ela produz estímulos nociceptivos ou neuropáticos contínuos. Além disso, fatores ambientais e psicológicos, estão diretamente ligados a intensidade da dor. (CUNHA, 2015)

O câncer é uma doença crônica, não transmissível, que é bastante temido pela população, o qual apresenta uma crescente incidência quando relacionado a idade, hábitos de vida e genética e tem alta taxa de mortalidade e morbidade. Dentre os inúmeros sinais e sintomas que surgem com essa patologia, tem-se como fator característico a dor oncológica. (SOARES, 2018)

A dor oncológica tem como conceito, qualquer dor relacionada à experiência de uma doença oncológica, seja causada pelo tumor, por seu diagnóstico e até mesmo, o seu tratamento e é um sintoma frequente principalmente nas neoplasias malignas. (SOARES, 2018)

Essa experiência dolorosa oncológica, se agrava quando o paciente tem interferências não só da doença em si, mas também de fatores externos, como preocupações financeiras, medo da evolução da doença, isolamento social e familiar, dentre outros. (DE MATTOS PIMENTA, 1997)

Para o tratamento desse quadro álgico relacionado ao câncer, é feito primeiramente tentando tratar o próprio câncer através de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, quando possível. Porém o controle da dor pode exigir outros métodos como o uso de medicamentos analgésicos, medidas de apoio psicoterápicas e fisioterápicas, bloqueio de nervos, secção de vias sensitivas e estimulação das vias supressoras da nocicepção, são complementares à terapêutica anticancerosa. (DE MATTOS PIMENTA, 1997)

A terapia inicial para o quadro de algia pode incluir ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol ou ibuprofeno. No entanto, esses fármacos muitas vezes na maioria das vezes, são ineficazes no controle da dor oncológica e podem ser necessários opioides, como morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanila metadona e oximorfona. (LEE, 2019)

Quando o paciente usa diversas classes de fármacos, este pode ter um melhor controle da dor com menos efeitos adversos e menos intensos do que o uso de fármacos de uma única classe. Pacientes trombocitopênicos, devem evitar o uso de AINES e AAS. A dor neuropática pode ser tratada também com gabapentina. (LEE, 2019)

Apesar de existirem opções terapêuticas para o alívio da dor oncológica, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), em 2019 realizou um encontro, no qual foi discutido o uso terapêutico da cannabis no tratamento contra o câncer. (KATZ, 2019)

OBJETIVOS

O estudo em questão busca investigar as formas de aplicação e utilização da Cannabis medicinal como alternativa terapêutica para pacientes em tratamento oncológico visando diminuir os efeitos colaterais dos métodos convencionais.

METODOLOGIA

De acordo com Pereira. et al. (2018), esse estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, com base na análise e interpretação de dados acerca do tema: *Cannabis* medicinal e dor oncológica. Foram determinadas etapas consideradas essenciais para o desenvolvimento do estudo que serão organizadas em: definição da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão com a busca na literatura, definição das informações a serem extraídas dos estudos, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e síntese dos dados.

O estudo vai nortear-se através da pergunta: “Como a *Cannabis* medicinal pode ser uma alternativa terapêutica eficiente e segura para o paciente com quadro de algia oncológica?”, onde foi elaborada no objetivo de firma a *Cannabis* como a tratamento para a dor oncológica. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED, BIREME, SCIENCE DIRECT, usando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que foram divididos em grupos:

1. Cannabidiol;
2. Cancer pain;
3. Palliative care;
4. Dronabinol;

A estratégia de busca foi efetuada através dos cruzamentos dessas palavras, pesquisadas nos idiomas inglês, português e espanhol.

A seleção de evidencias científica foi feita com base nos critérios de inclusão:

1. Textos completos e disponíveis online por meio de acesso à base de dados PUBMED, SCIENCE DIRECT e BIREME;
2. Relatos de casos, revisão sistemática e ensaio clínico;
3. Recorte feito no ciclo de janeiro de 2015 a dezembro de 2021;

Com o processo de seleção feito, realizara-se a leitura e análise dos textos, onde efetiva-se uma análise descritiva dos estudos e discussão, entre os autores, sobre o conteúdo dos estudos selecionados. Os resultados foram avaliados e estruturados em foram de planilha para organização e processamento.

RESULTADOS

Inicialmente, foram obtidos 16.406 textos: 8.625 no Bireme, 30 no ScienceDirect e 7.751 no PubMed. Posteriormente à aplicação dos filtros, 16.285 artigos foram descartados, restando 121 artigos para leitura de título e resumo. Após a consideração dos critérios de exclusão, restaram 7 artigos do Bireme, 3 do Science Direct e 4 do PubMed. (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. Número de artigos por base de dados.

Base de dados	Encontrados	Selecionados
BIREME	8.625	7
SCIENCE DIRECT	30	3
PUBMED	7.751	4

Fonte: PIRES, et al., 2021.

Tabela 2. Artigos da base de dados.

FONTE	TÍTULO	ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Science Direct	Dor crônica e canabinóides. Grandes expectativas ou uma canção de natal	2018	Estudo de caso	RESUMO: A descoberta do sistema endocanabinoide há quase três décadas gerou grande interesse entre os cientistas da dor. Além disso, sua analogia com o sistema opioide em termos de preservação evolutiva, localização de tecidos e atividade analgésica possibilitou um vasto novo campo para o desenvolvimento de medicamentos direcionados a esses tipos de dor que ainda hoje são de difícil manejo. Porém, a principal desvantagem que dificulta o uso de drogas canabinérgicas como analgésicos é sua identificação com o uso recreativo, além de seu psicomimético. ações. A dor é tradicionalmente classificada de acordo com a duração da doença (aguda ou crônica) e os medicamentos são usados de acordo com a intensidade da dor a ser tratada, mas também é importante direcionar o mecanismo envolvido, independentemente da intensidade ou duração da dor. O presente capítulo revisa o estudo e o uso de canabinóides	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295218303010
Science Direct	Aplicação terapêutica da cannabis na medicina e sua relevância para a cirurgia torácica	2021	Revisão sistemática	Realizamos uma revisão abrangente da literatura para estudar os efeitos medicinais e patológicos do uso de cannabis, com ênfase em sua associação com a fisiopatologia do câncer e cirurgia torácica .	Encontramos evidências de que os produtos de cannabis geralmente contêm materiais cancerígenos e que seu uso está associado ao desenvolvimento de certos tipos de câncer de cabeça e pescoço, mas não de pulmão. De fato, vários estudos in vitro e in vivo demonstraram que a cannabis pode ter um papel terapêutico no câncer, dados os efeitos antiproliferativos de seus compostos ativos, como o 8-9-tetrahidrocannabinol. Produtos derivados da cannabis também demonstraram ser tratamentos eficazes para dor crônica,
Science Direct	Aplicações terapêuticas de canabinóides	2018	Revisão sistemática	RESUMO: A propriedade psicoativa dos canabinóides é bem conhecida e existe uma contínua controvérsia em relação ao uso desses compostos para fins terapêuticos em todo o mundo. Seu uso para fins médicos e de pesquisa é restrito em vários países. No entanto, sua utilidade como medicamentos não deve ser ofuscada por suas atividades fisiológicas negativas. Este artigo de revisão enfoca o potencial terapêutico e as aplicações de fitocanabinóides e endocanabinóides . Destacamos ainda seu modo de ação, efeitos gerais na fisiologia, vários estudos in vitro e in vivo que foram feitos até agora e até que ponto esses compostos podem ser úteis em diferentes condições de doença, como câncer, Doença de Alzheimer , esclerose múltipla , dor, inflamação, glaucoma e muitos outros. Assim, este trabalho é uma tentativa de fazer com que os leitores entendam as	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279718307373
PUBMED	Eficácia dos medicamentos à base de cannabis para o controle da dor: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	2017	Revisão sistemática	Uma busca eletrônica foi realizada usando Medline / Pubmed e Google Scholar com o uso de termos Medical Subject Heading (MeSH) em toda a literatura publicada até julho de 2015. Uma busca manual de acompanhamento foi conduzida e incluiu uma verificação cruzada completa de os estudos relevantes. Os estudos incluídos foram RCTs que compararam os efeitos analgésicos dos CBMs com o placebo. As pontuações g de Hedges foram calculadas para cada um dos estudos. Uma avaliação da qualidade do estudo foi realizada utilizando a escala de Jadad. Uma meta-análise foi realizada utilizando modelos de efeitos aleatórios e a heterogeneidade entre os estudos foi estatisticamente calculada usando a estatística I ² e o teste tau ² .	Os resultados de 43 RCTs (um total de 2.437 pacientes) foram incluídos nesta revisão, dos quais 24 RCTs (um total de 1.334 pacientes) foram elegíveis para meta-análise. Esta análise mostrou evidências limitadas mostrando mais redução da dor na dor crônica - 0,61 (-0,78 a -0,43, P < 0,0001), especialmente por inalação -0,93 (-1,51 a -0,35, P = 0,001) em comparação com o placebo. Além disso, embora esta revisão consistisse em alguns ensaios clínicos randomizados que mostraram uma melhora clinicamente significativa com uma diminuição dos escores de dor de 2 pontos ou mais, 30% ou 50% ou mais, a maioria dos estudos não mostrou um efeito. Consequentemente, embora a análise primária tenha mostrado que os resultados foram favoráveis aos CBMs em relação ao placebo, o significado clínico desses achados é incerto.

PUBMED	anabinóides no tratamento da dor e medicina paliati	2017	Revisão sistemática	Realizamos uma revisão sistemática (RS) de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (RCT) e estudos observacionais prospectivos de longo prazo do uso de canabinóides no tratamento da dor e medicina paliativa. Publicações pertinentes de janeiro de 2009 a janeiro de 2017 foram recuperadas por uma busca seletiva no Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Banco de Dados de Resumos de Revisões de Efeitos e Medline. A qualidade metodológica das RSs foi avaliada com o instrumento AMSTAR, e a relevância clínica das sínteses de dados quantitativos foi avaliada de acordo com os padrões da Colaboração Cochrane.	Das 750 publicações identificadas, 11 RSs atenderam aos critérios de inclusão; 3 deles eram de alta qualidade metodológica e 8 de moderada qualidade metodológica. 2 estudos observacionais prospectivos de longo prazo com cannabis medicinal e 1 com spray de tetrahydrocannabinol / canabidiol (spray de THC / CBD) também foram analisados. Há evidências limitadas de um benefício do spray de THC / CBD no tratamento da dor neuropática. Há evidências inadequadas de qualquer benefício dos canabinóides (dronabinol, nabilona, cannabis medicinal ou spray de THC / CBD) para tratar a dor do câncer, dor de origem reumática ou gastrointestinal ou anorexia no câncer ou AIDS. O tratamento com medicamentos à base de cannabis está associado a efeitos colaterais no sistema nervoso central e psiquiátricos.
PUBMED	Considerações farmacoterapêuticas para o uso de canabinóides para aliviar os sintomas de náusea e vômito induzidos por quimioterapia	2020			https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415919/
PUBMED	Canabinoide oral para a profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia - uma revisão sistemática e meta-análise	2020	Revisão sistemática e meta-análise	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada usando Ovid MEDLINE até 31 de dezembro de 2018; Embase Classic e Embase até 2018 semana 53; e Cochrane Central Register of Controlled Trials até novembro de 2018. Os dados do estudo foram extraídos e incluídos nesta meta-análise se relatassem pelo menos um dos seguintes parâmetros de eficácia: sem náusea e sem vômito, sem náusea e sem vômito. O método de Mantel-Haenszel e o modelo de análise de efeitos aleatórios foram usados para gerar odds ratio	No contexto do tratamento profilático contra náuseas e vômitos, o canabinoide oral foi mais eficaz do que o placebo ou outros tratamentos antieméticos estudados. Ao controlar o vômito, o canabinoide oral foi tão eficaz quanto os outros. Contra a náusea, o canabinoide oral foi tão eficaz quanto outros tratamentos. Uma porcentagem maior de pacientes administrados com canabinoide oral para CINV experimentou disforia, euforia e sedação.
BIREME	Intervenções psicossociais para o manejo da dor em pacientes com câncer avançado: uma revisão sistemática e meta-análise	2020	Revisão sistemática e meta-análise	Os critérios de inclusão foram definidos de acordo com a estrutura PICOS (participantes, intervenções, comparações, resultados, desenho do estudo) [28]. A revisão se concentrou em pacientes adultos com câncer avançado. Para inclusão no estudo, pelo menos 80% da amostra deveria ser diagnosticada com câncer e pelo menos 50% da amostra deveria ser composta por pacientes com câncer em estágio IV. Os estudos eram elegíveis se usassem intervenções psicossociais fornecidas por um terapeuta ou enfermeira, conforme descrito na seção "Introdução". O grupo de intervenção pode ser comparado com nenhum tratamento / lista de espera, tratamento padrão ou suporte social ativo. As medidas de resultado foram intensidade da dor e interferência da dor. Incluímos apenas estudos com um desenho de grupo de controle e avaliações pré e pós-intervenção.	A presente revisão mostra que as intervenções psicossociais, em geral, podem ter um efeito benéfico na gravidade da dor autoavaliada em pacientes com câncer avançado. Assim, intervenções psicossociais podem ser recomendadas para complementar o controle médico de última geração da dor. Os efeitos adversos raramente são relatados, e o tratamento psicossocial do câncer pode, adicionalmente, ter um efeito preventivo sobre outros sintomas comuns, incluindo fadiga, depressão e ansiedade. Embora a magnitude dos efeitos não tenha variado para diferentes tipos de intervenção, identificamos técnicas baseadas em relaxamento, musicoterapia, terapia cognitivo-comportamental e terapias de grupo expressivas de apoio como promissoras. No entanto, os resultados para todos os tipos de intervenção foram mistos e mais pesquisas são necessárias sobre as técnicas que são projetadas especificamente para direcionar os sintomas de dor.
BIREME	Cuidados paliativos: a necessidade da era moderna	2018	ARTIGO DE REVISÃO	Uma revisão sistemática recente relatou a associação entre os cuidados paliativos e os resultados de pacientes com doenças limitantes e de seus cuidadores. Um total de 43 ensaios clínicos randomizados (RCTs) investigados incluíram 12 731 pacientes e 2479 cuidadores. Entre esses estudos, 14 (32,5%) foram em ambientes ambulatoriais, 18 (41,8%) em casa e 11 (25,6%) em hospitais. Uma meta-análise mostrou que os cuidados paliativos foram associados a melhorias estatisticamente e clinicamente significativas na qualidade de vida dos pacientes (QV) (diferença média padronizada [SMD] = 0,46; intervalos de confiança de 95% [IC] = 0,08-0,83) e carga de sintomas (SMD = -0,66; IC 95% = -1,25 a -0,07) no acompanhamento de 1 a 3 meses.	Há uma grande necessidade de cuidados paliativos tanto global quanto localmente na era atual da medicina. A mudança de paradigma na medicina gerada pelos cuidados paliativos alivia o sofrimento do paciente e é apoiada pela ciência e pela arte.

BIREME	Revisão sistemática e meta-análise de canabinóides na medicina paliativa	2018	Revisão sistemática e meta-análise	Foram incluídos ensaios clínicos randomizados duplo-cegos ou abertos com desenho paralelo ou cruzado e uma duração de ≥ 2 semanas e ≥ 10 pacientes por braço do estudo. Pelo menos um dos desfechos primários (consulte a seção subsequente 'Tipos de medidas de desfecho'), que foram definidos com base na experiência clínica, teve que ser abordado no estudo. Foram excluídos estudos não randomizados, resumos curtos, relatos de caso e estudos sem enfoque nos aspectos de cuidados paliativos. Incluímos pacientes com HIV, exceto aqueles estudos sobre dor neuropática em pacientes com HIV, pois essa indicação é o foco de outras duas revisões sistemáticas.	Depois de excluir duplicatas, a pesquisa bibliográfica retornou 108 publicações. Destes, 89 foram excluídos durante a triagem do título e do resumo. As 19 publicações de texto completo restantes foram revisadas para adequação com 10 estudos que não correspondem aos critérios de inclusão, cinco estudos que não correspondem à duração do estudo especificada, quatro investigaram poucos pacientes, e um focado em pacientes sem um ou doença em estágio terminal. No total, nove estudos foram incluídos na análise. As configurações do estudo estão resumidas, demonstrando que seis dos estudos incluídos foram conduzidos como estudos multicêntricos, quatro na América do Norte um na Grã-Bretanha e um na Europa. Outros três estudos foram realizados na América do Norte. Um deles foi dividido em dois centros de estudo e outros dois estudos foram realizados cada um em um único centro.
BIREME	O impacto dos cuidados paliativos especializados na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: uma revisão sistemática e meta-análise	2017	Revisão sistemática e meta-análise	Cinco bancos de dados foram pesquisados até junho de 2016. Ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos prospectivos usando uma pré e pós-avaliação da QVRS foram incluídos. A declaração de relatório PRISMA foi seguida. Os critérios das listas de verificação disponíveis foram usados para avaliar a qualidade dos estudos. Uma meta-análise seguida usando modelos de efeito aleatório separadamente para RCTs e não-RCTs.	Onze estudos incluindo cinco RCTs e 2.939 pacientes com câncer publicados entre 2001 e 2014 foram identificados. Houve melhora na QVRS em pacientes com câncer após o SPC, especialmente em sintomas como dor, náusea e fadiga, bem como melhora no funcionamento físico e psicológico. Menos ou nenhuma melhora foi observada nos domínios social e espiritual. Em geral, os estudos de pacientes internados mostraram um benefício maior do SPC do que os estudos de pacientes ambulatoriais, ao passo que a idade dos pacientes e a duração do tratamento não moderaram o impacto do SPC. As deficiências metodológicas dos estudos incluídos incluem altas taxas de atrito, baixa precisão e potência e relatórios inadequados de procedimentos de controle.
BIREME	Canabinóides no tratamento da dor e medicina paliativa	2017	Revisão sistemática e meta-análise	Foi realizada uma revisão sistemática (SR) de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (RCT) e estudos observacionais prospectivos de longo prazo do uso de canabinóides no tratamento da dor e medicina paliativa. Publicações pertinentes de janeiro de 2009 a janeiro de 2017 foram recuperadas por uma busca seletiva no Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Banco de Dados de Resumos de Revisões de Efeitos e Medline. A qualidade metodológica das RSs foi avaliada com o instrumento AMSTAR, e a relevância clínica da síntese de dados quantitativos foi avaliada de acordo com os padrões da Colaboração Cochrane.	Das 750 publicações identificadas, 11RSs atenderam aos critérios de inclusão; 3 deles eram de alta qualidade metodológica e 8 de moderada qualidade metodológica. 2 estudos observacionais prospectivos de longo prazo com cannabis medicinal e 1 com spray de tetrahydrocannabinol / canabidiol (spray de THC / CBD) também foram analisados. Há evidências limitadas de um benefício do spray de THC / CBD no tratamento da dor neuropática. Há evidências inadequadas de qualquer benefício dos canabinóides (dronabinol, nabilona, cannabis medicinal ou spray de THC / CBD) para tratar a dor do câncer, dor de origem reumática ou gastrointestinal ou anorexia no câncer ou AIDS. O tratamento com medicamentos à base de cannabis está associado a efeitos colaterais no sistema nervoso central e psiquiátricos.
BIREME	Gerenciamento global da dor do câncer: uma revisão sistemática comparando ensaios na África, Europa e América do Norte	2017	Revisão sistemática e meta-análise	Foi realizada uma revisão da literatura e busca em bancos de dados estabelecidos para identificar os estudos elegíveis. O método Cochrane, o Jadad Score e uma ferramenta ad hoc específica para a dor do câncer foram usados para avaliar a qualidade dos estudos.	Dezoito estudos representando um total de 4693 indivíduos foram incluídos na revisão. A qualidade do estudo correlacionou-se positivamente com o tamanho da amostra do estudo e o índice de cuidados paliativos. Os ensaios em todos os três continentes estavam propensos a usar opióides para o controle da dor, enquanto os ensaios na Europa e na América do Norte utilizaram outras terapias adjuvantes, como antidepressivos e esteróides.

BIREME	Cuidados paliativos precoces para adultos com câncer avançado	2017	Revisão sistemática	Pesquisamos o Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, o Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, OpenGrey (um banco de dados de literatura cinzenta) e três registros de ensaios clínicos até outubro de 2016. Verificamos as listas de referência, buscamos citações e contatamos os autores do estudo para identificar estudos adicionais.	Incluímos sete ensaios clínicos randomizados e randomizados por cluster que, juntos, recrutaram 1.614 participantes. Quatro estudos avaliaram intervenções realizadas por equipes especializadas em cuidados paliativos e os demais estudos avaliaram modelos de cuidados coordenados. No geral, o risco de viés no nível do estudo foi baixo, exceto o possível viés de seleção em três estudos e o viés de atrito em um estudo, junto com informações insuficientes sobre cegamento dos participantes e avaliação de resultados em seis estudos. Comparado com o tratamento de câncer usual / padrão sozinho, os cuidados paliativos precoces melhoraram significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde com um pequeno tamanho de efeito (SMD 0,27, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,15 a 0,38; participantes analisados no pós-tratamento = 1028; evidência de baixa certeza).
--------	---	------	---------------------	--	--

Fonte: PIRES, et al., 2021.

DISCUSSÃO

A dor oncológica é conceituada pela Associação Interacional para Estudos da Dor (IASP) como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, relacionada a uma lesão tecidual real ou potencial tendo como desencadeantes diversas etiologias e atinge cerca de milhares de pessoas mundialmente, afetando a sua qualidade e expectativa de vida diretamente.

Classificam-se em três tipos os estímulos desencadeantes de dor: mecânicos, químicos e térmicos (GUYTON; HALL, 2002). O sistema nervoso central e o periférico estão envolvidos na sensação de dor. Desencadeado o estímulo, distinguem-se quatro estágios no processo de nocicepção da dor — termo empregado para se referir à sensação de dor: transdução, transmissão, percepção e modulação.

As terminações nervosas se utilizam de dois mecanismos de transmissão de dor para o Sistema Nervoso Central (SNC): a via de transmissão da dor rápida-aguda e a via da dor lenta-crônica, iniciando sempre com uma fibra periférica. Estes dois tipos de dores seguem vias de transmissão diferentes no corpo humano. A dor rápida é sentida dentro de cerca 0,1 segundo depois do estímulo doloroso ser aplicado. Pode também ser denominada: dor súbita, dor em picada, dor aguda e dor elétrica. Como exemplos podem citar a picada de agulha, corte de faca, pele agudamente queimada e choque elétrico (GUYTON; HALL, 2002).

A dor lenta é sentida apenas após 1 segundo a mais, e, então, aumenta lentamente durante muitos segundos e, às vezes, minutos. Pode também ser denominada: dor lenta em queimação, dor surda, dor pulsante, dor nauseante e dor crônica. É associada à destruição de tecido. Outra forma de classificação muito comum da dor é diferenciá-la em: dor superficial e dor visceral.

Diante desse cenário, BONFÁ et al. 2008, PASCUAL et al. 2018, SILVA et al. 2021, realizaram estudos à base de drogas canabinóides, que foram desenvolvidos na tentativa de aliviar esse sintoma que é a dor oncológica, demonstrando a utilidade medicamentosa dessa nova alternativa de tratamento. Contudo, esses estudos, como visto em PASCUAL et al. 2018, apresentam algumas desvantagens, dentre elas, o fato das drogas canabinérgicas, serem usadas para uso recreativo e terem propriedades psicoativas, o que dificulta a aprovação de pacientes e de alguns profissionais de saúde.

Ainda mais, há também o fato da cannabis ser considerada uma droga ilícita e não ser liberada judicialmente como medicamento pelo governo brasileiro. Essa

dificuldade de aquisição e liberação judicial, por ser um processo demorado, faz com que muitos pacientes desistam de tentar a liberação dessa droga para uso medicamentoso.

Apesar das desvantagens apresentadas, os estudos têm como princípio mostrar o emprego dessas drogas com a finalidade de serem analgésicas e assim, ser um elemento base para o tratamento paliativo de pacientes que sofrem com as dores do câncer.

Segundo FAMIGLIETTI et al. 2020, estudos realizados, tanto in vitro, como in vivo, relatam que os efeitos da cannabis, parte de alguns metabólitos como o δ -9-tetrahydrocannabinol, que demonstrou eficácia para o alívio da dor. Com base em AVIRAM et al. 2017, a aplicação dos medicamentos à base de cannabis por via inalatória, tornou-se mais eficaz do que por via oral/oromucosa, pois administrada pela via citada primeiro, os pacientes mostraram ter menos efeitos adversos.

A partir da análise do estudo de AVIRAM et al. 2017, uma pesquisa com 1.334 pacientes, usando a cannabis como base do tratamento, evidenciou uma maior redução desse sintoma, que é a dor causada pelo câncer — principalmente quando a medicação foi feita por via inalatória- do que em pacientes que utilizaram placebo.

Por ser a via que apresenta mais resultados positivos quanto ao alívio dos sintomas, a via inalatória tem algumas formas de administração, sendo possível pela forma de nebulização e pela forma de óleos naturais colocando-os no infusor. Pacientes que apresentam alguma condição ou complicação que dificulta a administração inalatória, devem recorrer a segunda via mais utilizada, a oral/mucosa.

A via inalatória é mais utilizada, devido a apresentação química da cannabis, que se for administrada pela via oral, ao entrar em contato com o suco gástrico, sua eficácia é diminuída.

Fundamentado em CHOW et al. 2020 foi identificado uma outra propriedade dos medicamentos canabinérgicos. Além da eficácia para diminuir a dor oncológica, o canabidiol e seus derivados (por via oral), tiveram um resultado promissor para alívios de náuseas e vômitos, causados pela quimioterapia, que é um tipo de tratamento para pessoas que tem o câncer como a doença base. Estes resultados também foram encontrados anteriormente por BONFÁ et al. 2008.

A via oral/mucosa tem como apresentação de administração, xaropes derivados da cannabis, comprimidos, cápsulas e óleos naturais, que podem ser colocados em certa quantidade de água e ser ingerido. Caso essa via de administração não seja possível, deve-se optar pela via inalatória.

Outra opção de via de administração, além das duas já apresentadas (oral/mucosa e inalatória), é a via retal. Essa via é utilizada quando o paciente não tem condições de deglutir os fármacos, ou de fazer nebulização. O medicamento será introduzido na região anal do paciente, com a apresentação em forma de supositório ou clister medicamentoso.

Ainda que, estudos sobre o uso das drogas derivadas do canabidiol para o uso do tratamento paliativo de algumas doenças, como a dor oncológica, estejam cada vez mais tornando-se uma possível alternativa, o preconceito existente ao redor desse assunto dificulta a aceitação de profissionais e pacientes para fazerem o uso medicinal, segundo BONFÁ et al. 2008 e DA SILVA et al. 2019.

As hipóteses vistas nesses trabalhos citados acima e outros estudados, mostram como os derivados do canabidiol, podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com sintomas desencadeados pelo câncer, entre eles, a dor.

Os canabinóides fazem parte do grupo de compostos químicos que produzem seus efeitos por meio da ativação dos receptores canabinóides no cérebro. Com alguns estudos como o ASCENSÃO et al. 2016, o mecanismo de ação da *cannabis sativa* (usada para fim medicamentoso) com relação a dor foi explicado.

Com base em ASCENSÃO et al. 2016, os humanos possuem receptores canabinóides como o CB1 e CB2. Os receptores canabinóides são receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR, do inglês G protein-coupled receptor). A ativação desses receptores precipita uma reação em cadeia que inibe a enzima amplificadora adenilato ciclase, com consequente fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. Após essa interação, há decréscimo na liberação de neurotransmissores.

FINE et al. 2013, KAHAN et al. 2014, DE MOULIN et al. 2014, reforçam ainda que o mecanismo de ação dos canabinóides na dor se dá devido ao receptor CB1 que está ligado a áreas como substância cinzenta periaqueductal, medula rostral ventromedial, corno dorsal da medula espinhal e na periferia do SNC, zonas de transmissão e modulação da dor. Os receptores CB1, localizados na porção pré-sináptica dos axônios, estão envolvidos no mecanismo de modulação da dor, pois inibem o impulso nervoso da dor por supressão da adenilato ciclase, que desencadeia a reação mencionada anteriormente.

O CB1 é o receptor mais abundante e expresso principalmente no sistema nervoso central, no córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, cerebelo e hipotálamo. Este receptor age afetando funções cognitivas, a dor, a memória a curto prazo, coordenação motora e termorregulação. Já o receptor CB2 está mais

relacionado ao sistema imune, de acordo com PETROV et al. 2013.

O Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol, os mais importantes componentes da *C. sativa*, têm forte efeito analgésico e antiepilético, respectivamente. Para o tratamento de dor crônica e neuropática, o THC é mais interessante, por ser responsável pela maior parte dos efeitos desta planta, incluindo os psicoativos, constatado por BRUCKI et al. 2015.

ASCENSÃO et al. 2016 trazem o cannabis como terceira linha de indicação para tratamento de pacientes com dor neuropática severa (entre elas a dor causada pelo câncer), a qual interfere em suas funções diárias, bem como para aqueles com baixa resposta ao uso de tratamentos convencionais, com medicamentos da primeira (gabapentinoides, antidepressivo tricíclico e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina.) e segunda linhas de tratamento (analgésicos opioides), ou que apresentem baixa tolerabilidade aos seus efeitos colaterais. Os derivados da cannabis são indicados para dores oncológicas, pós- trauma, esclerose múltipla, entre outras causas.

Apesar das diversas vantagens e indicações vistas nessa pesquisa, ASCENSÃO et al. 2016 e VOLKOW et al. 2014, expõe como contraindicações do uso de canabinóides para pacientes menores de 25 anos, pois seu uso em pessoas muito jovens predispõe a risco aumentado de transtornos psicossociais, como ideação suicida, uso de drogas ilícitas e prejuízo da função cognitiva a longo prazo. Também são contraindicados para pacientes com histórico de uso recreativo de *C. sativa* e, nestes casos, deve-se encaminhar o paciente para tratamento da dependência.

O uso de canabinóides pode liberar catecolaminas, causando vasoconstrição e taquicardia. Em pacientes com doenças cardiovasculares, como angina e arritmia, e naqueles com doenças cerebrovasculares, devem ser usados com precaução. Seu uso não é recomendado para gestantes pelo risco de malformação do feto. Ainda deve ser prescrito com cautela em pacientes com desordens de humor ou ansiedade, tabagistas, etilistas crônicos ou com histórico de abuso de benzodiazepínicos, opioides ou outras drogas sedativas, constatado por KAHAN et al. 2014.

Como efeitos colaterais do uso de canabinóides, foi concluído que é dividido em efeitos desejáveis e indesejáveis. Dentro do primeiro grupo encontram-se os efeitos ansiolíticos, diminuição da percepção dolorosa, ação anticonvulsivante e antiemético, estimulação do apetite, melhora do sono, diminuição da espasticidade com aumento do relaxamento do tônus muscular e controle do glaucoma com

redução da pressão intraocular. No segundo grupo está taquicardia, hipertensão, despertares noturnos, diminuição da capacidade cognitiva, da concentração e da memória, ansiedade, psicose, alucinações, depressão e apatia. Não há relatos de overdose por *C. sativa*, uma vez que há quantidade baixa de receptores no tronco cerebral, o que torna o risco de depressão cardiorrespiratória ínfimo.

CONCLUSÃO

A partir das buscas, em análise de dados extraídos e tabelados, evidenciou-se que os tratamentos clínicos que existem atualmente, tem uma eficácia limitada para o alívio da dor oncológica. Com isso, conclui-se que é necessária uma nova alternativa para o tratamento da dor, como os compostos extraídos da *Cannabis Sativa* (CS). Foi evidenciada nos estudos apresentados que essa nova opção vem ganhando aprovação de vários profissionais de saúde para que seja usada como uma fonte viável do tratamento devido aos seus efeitos sobre a dor.

Os 14 textos apresentados como fontes de pesquisa, mostram que as principais vias de aplicação são as vias inalatorias, oral/mucosa e retal, trazendo também a forma de aplicação de cada via e suas indicações. Além disso, expõe a eficácia da via inalatoria no alívio da dor e da via oral/mucosa no alívio da sintomatologia decorrente da quimioterapia, como náuseas e vômitos.

Apesar de já existirem estudos que discorram sobre o uso dos medicamentos canabinérgicos e sua eficácia para o tratamento de dor oncológica e de outros sintomas, mais pesquisas precisam ser feitas sobre uso prático dessas substâncias, para que seja totalmente aprovada.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTOS

Agradecemos ao Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba FAHESP/IESVAP pela disponibilização da infraestrutura necessária para a realização do estudo.

REFERÊNCIAS

1. ABC do câncer - abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Rio de Janeiro, 2011.
2. ASCENÇÃO, Marina Doles; LUSTOSA, Victor Rodrigues; SILVA, LJDA. Canabinoides no tratamento da dor crônica. Revista de Medicina e Saúde de

Brasília, v. 5, n. 3, p. 255-263, 2016.

3. AVIRAM, Joshua; SAMUELLY-LEICHTAG, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Médico da dor** , v. 20, n. 6, pág. E755-E796, 2017.
4. BONFÁ, Laura; VINAGRE, Ronaldo Contreiras de Oliveira; FIGUEIREDO, Núbia Verçosa de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 58, p. 267-279, 2008.
5. Brucki SMD, Frota NA, Schestatsky P, et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73(4):371-4.
6. CHAN, KS Cuidados paliativos: a necessidade da era moderna. **Hong Kong Med J** , v. 24, n. 4, pág. 391-399, 2018.
7. CHOW, Ronald et al. Canabinóide oral para a profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia - uma revisão sistemática e meta-análise. **Supportive Care in Cancer** , v. 28, n. 5, pág. 2095-2103, 2020.
8. CUNHA, Fernanda Furtado da; RÊGO, Luciana de Paiva. Enfermagem diante da dor oncológica. *Revista Dor*, v. 16, p. 142-145, 2015.
9. DE MATTOS PIMENTA, Cibele Andrucio; KOIZUMI, Maria Sumie;

- TEIXEIRA, Manoel Jacobsen. Dor no doente com câncer: características e controle. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 43, n. 1, 1997.
10. ERCOLANI, Daniel; HOPF, Lucas Brauner da Silva; SCHWAN, Luciana. Dor crônica oncológica: avaliação e manejo. *Revista Acta Médica*, Rio Grande do Sul, v. 39, n. 2, p. 151-162, 2018.
 11. FAMIGLIETTI, Amber; MEMOLI, Jessica Wang; KHAITAN, Puja Gaur. Aplicação terapêutica da cannabis na medicina e sua relevância para a cirurgia torácica. **The Annals of Thoracic Surgery** , 2020.
 12. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*.2013;4(4):e0022.
 13. HÄUSER, Winfried et al. Canabinoides no manejo da dor e medicina paliativa: uma visão geral de revisões sistemáticas e estudos observacionais prospectivos. **Deutsches Ärzteblatt International** , v. 114, n. 38, pág. 627, 2017.
 14. HAUN, Markus W. et al. Cuidados paliativos precoces para adultos com câncer avançado. **Cochrane Database of Systematic Reviews** , n. 6, 2017.
 15. Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain preliminary recommendations. *Can Fam Physician*. 2014; 60(12):1083-90.
 16. KASSIANOS, Angelos P. et al. O impacto dos cuidados paliativos especializados na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: uma revisão sistemática e meta-análise. **Supportive Care in Cancer** , v. 26, n. 1, pág. 61-79, 2018.
 17. KATZ, Artur. Uso terapêutico da cannabis na oncologia. Hospital Sírio-libanês, 2019. Disponível em: < <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/sua-saude/Paginas/cannabis-terapeutico-na-oncologia.aspx> >. Acesso em: 6 de outubro de 2021.
 18. KRELING, Maria Clara Giorio Dutra; CRUZ, Diná de Almeida Lopes Monteiro da; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos. Prevalência de dor crônica em adultos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 59, p. 509-513, 2006.
 19. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al : ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(4):625-638, 2019. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758

20. LESSA, Marcos. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor, [s. l.], 2016. DOI <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000100047#B38. Acesso em: 30 abr. 2021.
21. MAURYA, Nancy; VELMURUGAN, Bharath Kumar. Aplicações terapêuticas de canabinóides. **Interações químico-biológicas** , v. 293, p. 77-88, 2018.
22. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
23. MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 MS / INCA / Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação.
24. MÜCKE, Martin et al. Revisão sistemática e meta-análise de canabinóides em medicina paliativa. **Jornal de caquexia, sarcopenia e músculo** , v. 9, n. 2, pág. 220-234, 2018.
25. ODONKOR, Charles A .; KIM, Gabriel; ERDEK, Michael. Gerenciamento global da dor do câncer: uma revisão sistemática comparando ensaios na África, Europa e América do Norte. **Manejo da dor** , v. 7, n. 4, pág. 299-310, 2017.
26. PASCUAL, D. et al. Dor crônica e canabinóides. Grandes expectativas ou uma canção de natal. **Farmacologia bioquímica** , v. 157, pág. 33-42, 2018.
27. Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
28. Petrov RR, Knight L, Chen SR, et al. Mastering tricyclic ring systems for desirable functional cannabinoid activity. *Eur J Med Chem*. 2013; 69:881-907.
29. RAJA, Srinivasa N.; et al. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), 2020-2021.
30. RANG, H. P. et al. Rang & Dale farmacologia. 9ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.
31. SERAFIMOVSKA, Tijana et al. Considerações farmacoterapêuticas para o uso de canabinóides para aliviar os sintomas de náusea e vômito induzidos por quimioterapia. **Folia Medica** , 2020.
32. SIEGEL, Rebecca L .; MILLER, Kimberly D .; JEMAL, Ahmedin. Cancer

statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians , v. 66, n. 1, pág. 30/07/2016.

33. SOARES, Tasla Vieira; DA SILVA, Járison Lopes; ALVES, Sabrina Alaide Amorim. Os impactos da dor oncológica em pacientes idosos. ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA, v. 12, n. 40, p. 50, 2018.
34. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med. 2014; 370(23):2219-27.
35. WARTH, Marco et al. Intervenções psicossociais para o manejo da dor em pacientes com câncer avançado: uma revisão sistemática e meta-análise. **Relatórios de oncologia atuais** , v. 22, n. 1, pág. 1-9, 2020.

ANEXOS

1. Comprovante de Submissão do Artigo para a Revista Científica ou Editora.



2. Link do vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=jjiptaWIWIA>