

O uso de canabinóides em pacientes com dor oncológica: uma revisão integrativa de literatura

The use of medical cannabis and cannabinoids in cancer pain patients: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n3-413

Recebimento dos originais: 16/05/2023

Aceitação para publicação: 23/06/2023

Lucca Gomes Madureira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: luccagomesmadureira01@gmail.com

Thanane Fernandes Avelino

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: thananeavelino@gmail.com

Nayara Leal Ferreira Baldini

Graduanda de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: dra.nayarabaldini@gmail.com

Sofia Santos Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: sofia.slima@sempreceub.com

Maria Luiza Pereira Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: maria.lr@sempreceub.com

Vanessa e Silva de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: vanessa.eols1@gmail.com

Eidmar Augusto Neri Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: eidneri55@gmail.com

Alexandre Cardoso Miziara

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: alexandre.miziara@ceub.edu.br

RESUMO

Introdução: A dor é um dos sintomas de maior impacto na qualidade de vida de pacientes oncológicos, afetando, na forma moderada a grave, mais de 70% dos pacientes com doença avançada. Esse problema tem acometido um número progressivo de pessoas devido às características demográficas e ao avanço das abordagens para a doença oncológica. O tratamento atual para alívio da dor é por vezes insuficiente, e demanda aprimoramento terapêutico. **Objetivo:** Descrever e resumir os principais estudos existentes sobre o efeito dos canabinóides em pacientes com dor relacionada ao câncer. **Resultados:** Foram identificados 303 estudos e excluídos 43 duplicados. Após a leitura do título e resumo foram excluídos 212 artigos. 48 trabalhos foram selecionados para triagem do texto completo. Ao fim do processo de seleção, 14 estudos foram selecionados e 9 foram incluídos na revisão. **Discussão:** Em geral, nos Estudos Clínicos Randomizados (ECRs), utilizaram-se Nabiximols, que possuem uma proporção de THC:CBD de aproximadamente 1:1. Nos estudos que revisaram de forma retrospectiva o uso de cannabis observou-se que houve grande variação quanto às apresentações, forma de uso e posologia, não sendo possível afirmar que a cannabis e os canabinóides sejam eficazes na redução da dor nessa população. Os efeitos adversos apresentados ou relatados foram principalmente relacionados ao sistema gastrointestinal e neurológico, de leve a moderada intensidade. **Conclusão:** Os resultados apresentados nesta revisão indicam a necessidade de mais estudos de qualidade para definir as possibilidades terapêuticas da cannabis medicinal e seus derivados, além do perfil de tolerabilidade e segurança.

Palavras-chave: "maconha medicinal", canabinóides, cannabis, "dor do câncer".

ABSTRACT

Introduction: Pain is one of the symptoms with the greatest impact on the quality of life of cancer patients, affecting, in moderate to severe form, more than 70% of patients with advanced disease. This problem has affected a progressive number of people due to demographic characteristics and advances in approaches to oncological disease. Current treatment for pain relief is sometimes insufficient, and demands therapeutic improvement. **Objective:** To describe and summarize the main existing studies on the effect of cannabinoids in patients with cancer-related pain. **Results:** 303 studies were identified and 43 duplicates were excluded. After reading the title and abstract, 212 articles were excluded. 48 papers were selected for full-text screening. At the end of the selection process, 14 studies were selected and 9 were included in the review. **Discussion:** In general, Randomized Clinical Trials (RCTs) have used Nabiximols, which have a THC:CBD ratio of approximately 1:1. In studies that retrospectively reviewed the use of cannabis, it was observed that there was great variation in terms of presentations, form of use and dosage, making it not possible to state that cannabis and cannabinoids are effective

in reducing pain in this population. The adverse effects presented or reported were mainly related to the gastrointestinal and neurological system, of mild to moderate intensity. Conclusion: The results presented in this review indicate the need for more quality studies to define the therapeutic possibilities of medical cannabis and its derivatives, in addition to the tolerability and safety profile.

Keywords: "medical marijuana", cannabinoids, cannabis, "cancer pain"

1 INTRODUÇÃO

Em pacientes com câncer, a dor pode ser um dos sintomas mais temidos e com maior impacto na qualidade de vida. Estudos demonstram que a prevalência da dor em pacientes em tratamento anticancerígeno está entre 24 a 60%, enquanto pacientes com câncer em estágio avançado apresentam prevalência de até 86% (VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, 2007), sendo, assim, de alta prevalência. (FALLON, 2017). Estima-se ainda que, dentre os pacientes com doença avançada, mais de 70% apresentam dor crônica de moderada a severa. (PORTENOY, 2012).

A dor oncológica pode ser causada pelos efeitos invasivos e compressivos do tumor ou por complicações e efeitos adversos da abordagem terapêutica, interferindo no funcionamento físico, psicológico e social dos pacientes. (VIEIRA, 2019). O alívio inadequado da dor está relacionado a perturbações do sono, transtornos de humor e incapacidade de realização de atividades diárias. (TATEO, 2017).

No relatório da Globocan, estima-se uma incidência de 18.094.716 de novos casos de câncer no mundo em 2020, além de uma prevalência de 5 anos de 44.091.402 indivíduos vivendo com câncer, ambos excluindo o câncer de pele não melanoma. (IARC, 2020). Espera-se ainda que esses valores continuem a crescer nos próximos 50 anos, devido às mudanças demográficas, como envelhecimento da população e crescimento populacional, mesmo com controle efetivo dos fatores de risco. (SOERJOMATARAM, 2021).

O aprimoramento da identificação e do tratamento das doenças malignas levaram ao aumento das taxas de sobrevivência, além de um impacto negativo e não intencional sobre a qualidade de vida e bem estar desses pacientes, impondo a necessidade de melhoria da abordagem da dor oncológica, provocada pela doença e pelas abordagens terapêuticas. (MAGEE, 2019) (FALK, 2014).

A dor do câncer está associada a diversos fatores, como os efeitos provocados pelo próprio tumor, como doença metastática, dor óssea induzida por câncer, efeito de massa local, efeitos paraneoplásicos e sensibilização central, ou ainda dor relacionada ao tratamento, como

cirurgias, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia ou condições associadas, como imobilidade prolongada, osteoporose, hipercalcemia, imunossupressão e doenças oportunistas. (MAGEE, 2019).

Os mecanismos da dor podem ser classificados como neuropáticos ou nociceptivos. A dor oncológica neuropática pode ser causada por dano direto aos nervos, seja por infiltração, compressão tumoral, fibrose ou por abordagem terapêutica como quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A dor pode ser descrita como lancinante, queimante, formigante ou latejante, podendo persistir por meses ou anos após a cicatrização do tecido danificado, resultando em dor espontânea ou alodinia. (YOON, 2018).

A prevalência de dor oncológica neuropática afeta cerca de 40% dos pacientes, e destes, 64% são provocadas pelo câncer, enquanto 20% pela abordagem terapêutica. (YOON, 2018). No geral, a dor neuropática induzida por quimioterapia apresenta prevalência de até dois terços durante o primeiro mês de quimioterapia, embora o risco de ocorrência e a gravidade sejam multifatoriais, incluindo o tipo de medicamento e a dose cumulativa. (MAGEE, 2019).

Diferente da dor neuropática, a dor nociceptiva corresponde a ativação dos nociceptores, provocada por uma lesão tecidual ou iminência de lesão, a partir de mediadores químicos inflamatórios. Pode ser dividida fisiopatologicamente como visceral ou somática. A dor visceral apresenta localização imprecisa, e apresenta maior relação com sintomas parassimpáticos como náuseas e sudorese, embora esses sintomas também possam estar presentes na dor somática, a depender de alguns fatores, como a intensidade. A dor somática apresenta localização mais precisa, podendo ser acompanhada de edema, eritema e hiperalgesia. (DE MORAIS, 2021) (FALK, 2014).

A dor oncológica é predominantemente mista, envolvendo diferentes estímulos de dor simultaneamente, podendo ainda ser acrescida pela dor psicogênica ou ampliada pelo sofrimento psicológico na forma de ansiedade, depressão, medo ou sensação de desesperança. (WHO, 2018). A origem complexa dos estímulos dolorosos pode indicar a necessidade de abordagem combinada entre medicamentos, além de terapias não farmacológicas. O tratamento da dor visa contribuir com a reabilitação do paciente oncológico, à medida que reduz o sofrimento e amplia a funcionalidade. (RODRIGUES, 2023).

Em geral, terapia com opioides tem papel central e é indispensável para lidar com pacientes com dor oncológica, sendo esta utilizada de forma personalizada e associada a outras classes como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para que o paciente possa encontrar o equilíbrio entre o benefício da analgesia e a tolerabilidade dos efeitos colaterais. A maioria das pessoas nessa situação respondem bem a essa opção, porém uma

minoria apresenta dor que não pode ser controlada adequadamente dentro de uma dose tolerada. (PORTENOY, 2012) (FALLON, 2017) (WHO, 2018).

Cannabis sativa L. possui 60 ou mais canabinóides, sendo os mais abundantes o canabidiol (CDB) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que agem sobre os receptores canabinóides, CB1, com supressão da excitabilidade neuronal, e CB2, com ação no sistema imune, sem ação psicoativa. Esses receptores interferem no apetite, percepção da dor, memória e cognição. O THC possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antieméticas e antioxidantes, além de ser responsável pelos principais efeitos alteradores de humor. Já o CDB contém propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e anticonvulsivantes, sendo associado também ao alívio da dor. (TATEO, 2017).

O Nabiximols (Sativex) é um extrato de *Cannabis sativa* L., com formulação na proporção de aproximadamente 1:1 para THC e CDB, administrado como um spray bucal que a cada 100 µL, possui 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD. (PORTENOY, 2012) (FALLON, 2017). A medicação apresenta resultados positivos para tratamento da dor crônica, mas ainda com pesquisas em andamento para otimizar suas aplicações clínicas.

Diante do exposto torna-se necessário encontrar novas evidências de opções terapêuticas para aliviar adequadamente a dor experienciada por essa parcela crescente de pacientes que não respondem de maneira satisfatória às terapias atualmente estabelecidas. Sendo assim esta revisão tem o objetivo de descrever e resumir os principais estudos clínicos existentes sobre o efeito de cannabis medicinal e canabinóides em pacientes com dor relacionada ao câncer.

2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, de natureza descritiva. Inicialmente, para a elaboração do trabalho, foi utilizada a estratégia PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007) para formular a seguinte questão norteadora: Os canabinóides interferem no controle da dor em pacientes oncológicos?

Foi, então, feita uma busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scielo e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Em cada base, foi criada uma estratégia de busca utilizando o vocabulário selecionado a partir do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH)*. Além disso, foram acrescentados os operadores booleanos (delimitadores) AND e OR, de forma a otimizar a busca e garantir, assim, o cumprimento do objetivo da pesquisa.

As seguintes buscas foram efetuadas nas bases de dados: Pubmed ((((((Cannabinoids) OR (Cannabis)) OR ("Medical Marijuana")) OR (Cannabidiol)) OR (Dronabinol)) OR (Cannabinol)) AND ("Cancer Pain"); BVS: ("Maconha medicinal") OR (Canabinóides) OR (Cannabis) AND ("Dor do câncer") e; Scielo: (cannabis) OR (canabinóides) AND (câncer) AND (Dor).

Os critérios de inclusão foram: pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com qualquer tipo de câncer, estudos que tiveram a interferência do uso de cannabis na dor dos pacientes oncológicos como pelo menos um dos desfechos primários ou secundários, pacientes que receberam duas ou mais doses de cannabis medicinal/canabinóides por qualquer via de aplicação, tempo de acompanhamento maior que um dia, acesso ao resumo e texto integral do artigo, estudos primários e artigos publicados em português, inglês e espanhol.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de 18 anos, que receberam apenas uma dose de cannabis ou canabinóides, estudos que incluíram para fins de análise pacientes com dor não oncológica ou para os quais o uso das substâncias em estudo objetivou o tratamento de outras patologias que não o câncer, estudos realizados em animais ou modelos criados em laboratório, livros, protocolos e diretrizes clínicas. Não houve restrição quanto ao ano de publicação.

O nível de evidência dos artigos foi classificado segundo o sistema dos níveis de evidências de Oxford (2009). ("Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford", 2009).

Depois de realizada a busca com os descritores, os artigos foram selecionados inicialmente pela leitura do título, posteriormente do resumo e triagem do texto completo, de forma que, a cada etapa, foram excluídos os artigos que não respondessem ao questionamento do estudo ou não respeitassem os critérios para inclusão. Os trabalhos que foram aprovados após essas etapas de seleção tiveram o texto lidos na íntegra e foram incluídos para análise final.

A ferramenta Planilhas Google foi utilizada tanto para a seleção dos artigos, quanto para a extração de dados. Além disso, o processo de extração dos dados foi realizado por meio do instrumento adaptado de URSI (2005) (TAVARES DE SOUZA; DIAS DA SILVA; DE CARVALHO, 2010), já validado na literatura. As partes dos textos que contêm os dados de interesse foram incluídos no instrumento de extração na íntegra, como escritos no artigo original, com o objetivo de serem analisadas de forma fidedigna. Os dados extraídos para análise foram agrupados sob os tópicos: dados de identificação, instituição única ou pesquisa multicêntrica, tipo de publicação, características metodológicas do estudo, intervenções realizadas, resultados, implicações dos autores e nível de evidência.

Os dados considerados mais relevantes foram separados e adaptados para serem incluídos na escrita final do artigo, como descrito na tabela 1. Os resultados da pesquisa são mostrados no fluxograma PRISMA. (PRISMA, 2020).

3 RESULTADOS

Após realizar a estratégia de busca inicial, foram identificados o total de 303 estudos nas bases de dados descritas. A descrição do processo de seleção dos artigos para análise do texto completo foi realizada utilizando-se o fluxograma PRISMA. Foram excluídos 43 trabalhos duplicados, resultando em 260 estudos no total. Após a leitura do título e resumo foram excluídos 212 estudos por não responderem ao questionamento da revisão e/ou por não se adequarem aos critérios de elegibilidade, sendo que destes, 12 foram excluídos por inacessibilidade ao resumo.

Depois do processo de seleção inicial, 48 artigos foram selecionados para triagem do texto completo do artigo. Após essa etapa, 25 artigos foram excluídos por não se tratarem de estudos primários, 5 foram excluídos por inacessibilidade ao texto integral do artigo, 1 por estar em outra língua que não as estabelecidas nos critérios de inclusão, dois por terem baixo nível de evidência, por se tratar de opinião de especialista e estudo de caso, e 1 por apresentar apenas um planejamento da pesquisa, sem dados finais. Ao fim do processo de seleção, 14 estudos foram selecionados para leitura do texto na íntegra.

Dois estudos clínicos randomizados duplo-cegos foram excluídos da análise final, pelos pacientes receberem apenas 1 dose da substância avaliada, além de um deles ser sobre um nitrogênio análogo do THC, e não a substância propriamente dita. (STAQUET; GANTT; MACHIN, 1978) (NOYES, 1975). Outro estudo foi excluído pelos participantes terem recebido doses diferentes da substância em estudo apenas uma vez. (NOYES, 1975).

Um estudo de coorte retrospectivo foi excluído por incluir nos resultados pacientes com menos de 18 anos. (BAR-LEV SCHLEIDER, 2018). Além disso, outro estudo de coorte retrospectivo foi excluído após leitura e análise mais criteriosa do método, em que ficou subentendido que os autores incluíram pacientes que apresentavam outras patologias, que não câncer, para fins de análise. (NIMALAN, 2022).

3.1 SUBSTÂNCIAS E FORMULAÇÕES UTILIZADAS NOS ESTUDOS

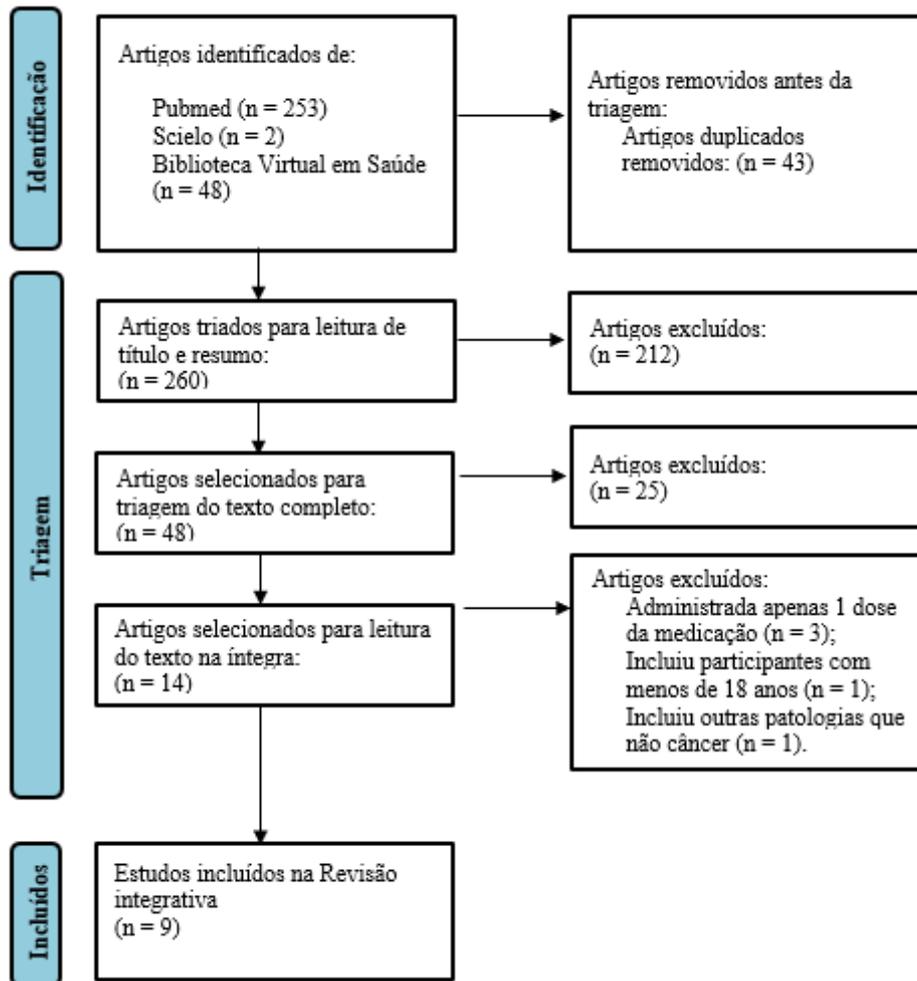
No estudo clínico randomizado (ECR) conduzido por Johnson et al (2010), os pacientes foram randomizados para uso de três diferentes formulações: extrato de THC:CBD, extrato de THC, ou placebo. A medicação foi administrada por um spray bucal. Para cada ativação de 100

μL da bomba contendo o extrato de THC:CBD, foi fornecido uma dose contendo 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD, sendo que para a bomba contendo extrato de THC, cada ativação de 100 μL forneceu uma dose contendo 2,7 mg de THC. A ativação do placebo continha excipientes e corantes. O número médio de sprays tomados por dia durante todo o período do tratamento foi maior no grupo placebo do que nos outros grupos.

Em outro ECR analisado, os pacientes receberam nabiximols, porém estes foram divididos aleatoriamente em três grupos que foram classificados como sendo de dose baixa (entre 1 e 4 sprays por dia), dose média (entre 6 e 10 sprays por dia) e dose alta (entre 11 e 16 sprays por dia). Durante 1 semana, os pacientes titularam a dose do medicamento em estudo dentro da variação referente a cada grupo até atingirem a dose alvo máxima ou a dose em que os efeitos colaterais fossem toleráveis. Posteriormente, durante 4 semanas, eles tentaram manter essa dose estável. (PORTENOY, 2012)

Já no ECR multicêntrico de fase III realizado por Lichtman et al (2018), os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receberem spray bucal de nabiximols ou placebo. Durante 14 dias, os pacientes começaram com um spray a tarde e titularam a dose diariamente até que os efeitos adversos se tornassem intoleráveis, ou a analgesia fosse aceitável ou se alcançassem a dose máxima de 10 sprays por dia. Na pesquisa conduzida por Fallon et al. (2017), em que foram analisados os resultados de dois estudos clínicos, o primeiro estudo usou um esquema de dose semelhante a este, em que os participantes foram randomizados para o uso do spray bucal Sativex ((THC (27 mg/mL): CBD (25 mg/mL)) na proporção de 1:1. Os mesmos foram instruídos a começar com 1 spray e titular a dose durante 2 semanas, aumentando em 1 spray diariamente até alcançar os mesmos resultados citados acima e, finalmente, manterem a dose estável por mais 3 semanas. No segundo estudo os participantes primeiramente participaram de uma titulação de Sativex único-cega durante 10 dias e mais 5 dias de uso da dose titulada. Aqueles que demonstraram uma melhora de 15% ou mais na pontuação de dor NRS foram para parte B do estudo. Nessa parte, eles foram randomizados para Sativex e placebo (1:1). Os participantes receberam as doses das medicações que foram tituladas durante 5 semanas.

Fluxograma 1 Fluxograma da Revisão integrativa.



Fonte: Os autores, 2023.

Tabela 1- Resumo das principais informações dos artigos revisados.

Título	Autoria/ano	Tipo de estudo	Objetivos	Conclusão	Recomendações dos autores	Nível de evidência
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	JOHNSON et al., 2010.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com grupo paralelo.	Investigar a eficácia analgésica do extrato de THC:CBD e THC em comparação com placebo em pacientes com dor relacionada ao câncer pelo menos moderadamente grave, apesar do gerenciamento medicamentoso apropriado.	O extrato de THC:CBD se mostrou ser um tratamento adjuvante útil para esses pacientes.	Os resultados são encorajadores e justificam mais estudos.	1a
Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial	PORTENOY et al., 2012	Estudo clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de grupos paralelos e doses graduadas.	Avaliar a dose resposta de nabiximols para analgesia e segurança como terapia adjuvante em pacientes com dor não controlada adequadamente com opióides.	Baseado nos resultados, nabiximols, em um intervalo de dose manejável, pode provar benefícios para uma população muito doente com dor refratária à terapia com opióides.	Estudos confirmatórios são fortemente recomendados e esse estudo sugere um intervalo de dose ótimo que pode servir de base para o próximo estudo, efeito na dose de opióides, EAs e impacto em outros desfechos relacionados à qualidade de vida nesses pacientes.	2b
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	LICHTMAN et al, 2018	Estudo clínico multicêntrico randomizado duplo-cego, controlado com placebo, de fase 3.	Avaliar o uso de nabiximols adjuvantes em pacientes com câncer avançado com dor crônica não aliviada por terapia otimizada com opióides.	Não foi observado um efeito positivo no uso de nabiximols comparado com placebo na mudança percentual da pontuação média no escore de dor NRS.	Outros estudos de acompanhamento em pacientes com diferentes tipos de dor e que usam doses de manutenção reduzidas de opióides podem ser necessários.	2b
Sativex oromucosal spray			Avaliar a eficácia analgésica	O Sativex não demonstrou		

<p>as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies</p>	<p>FALLON et al., 2017</p>	<p>Estudos clínicos multicêntricos randomizados duplo-cegos, controlados com placebo, de fase 3.</p>	<p>do Sativex adjuvante ($\Delta 9$-tetraidrocanabinol (27 mg/mL): canabidiol (25 mg/mL)) em pacientes com câncer avançado com dor crônica não aliviada por terapia otimizada com opióides.</p>	<p>superioridade em relação ao placebo na redução dos escores médios auto-relatados de dor NRS. O perfil de segurança do Sativex foi consistente com estudos anteriores e não foram identificadas novas preocupações com segurança ou evidência de abuso ou uso incorreto do medicamento.</p>	<p>Os resultados dos questionários de desfecho relatados pelos pacientes sugerem que a função do paciente pode ser um alvo apropriado para ser avaliado em testes futuros de dor nesta população.</p>	<p>2b</p>
<p>Impact of Cannabis Use on Least Pain Scores Among African American and White Patients with Cancer Pain: A Moderation Analysis.</p>	<p>MEGHANI et al., 2021</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo</p>	<p>Descrever o uso de cannabis em uma amostra diversificada de pacientes e se o uso está relacionado a disparidades raciais na busca de alívio da dor oncológica.</p>	<p>Resultados preliminares apontam para a importância do uso da cannabis no tratamento da dor oncológica e seu potencial em reduzir disparidades raciais no manejo da dor nesses pacientes.</p>	<p>Futuros estudos são necessários para estudar mais rigorosamente o papel da cannabis nos resultados da dor oncológica e seu papel no fechamento das disparidades raciais. Estudos para compreender o papel das fontes medicinais versus recreativas de cannabis nos resultados também são necessários.</p>	<p>2b</p>
<p>Management of chronic pain with Jalaprasakshalana (water-wash) Shodhita (processed) Bhangha (Cannabis sativa L.) in cancer patients with deprived quality of life: An open-label single arm clinical trial</p>	<p>TAVHARE et al., 2019</p>	<p>Ensaio clínico de braço único aberto</p>	<p>Avaliar a eficácia clínica do pó de folhas de Cannabis processadas por lavagem com água em pacientes com câncer, que se queixam de dor, ansiedade, depressão e privação de qualidade de vida.</p>	<p>A medicação administrada pode aliviar significativamente a dor, ansiedade e depressão. Não foram observados efeitos colaterais importantes, dependência ou sintomas de abstinência. A substância foi eficaz na melhora da qualidade de vida desses pacientes.</p>	<p>-</p>	<p>2b</p>
<p>The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain</p>	<p>PAWASARAT et al., 2020</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo (revisão de prontuários)</p>	<p>Caracterizar a eficácia terapêutica da Marijuana medicinal (MJM) no alívio sintomático, especialmente dor, e consumo de opióides</p>	<p>O estudo indicou que os pacientes que não utilizaram MJM precisaram de 63% mais doses diárias de opióides para alcançar o alívio significativo da dor, que os pacientes que</p>	<p>Esse artigo e outros devem servir como justificativa para realização de futuros estudos prospectivos.</p>	<p>2b</p>

			em pacientes oncológicos.	utilizaram. Além disso, a MJM pode ter um papel em postergar a escalção da dose de opióides.		
Medical Cannabis in Cancer Patients: A Survey of a Community Hematology Oncology Population	MACARI et al., 2020	Estudo de coorte retrospectivo (questionário)	Definir frequência e formas de uso, assim como a percepção de eficácia e efeitos adversos.	O uso de cannabis medicinal entre pacientes com câncer é uma realidade frequente e subestimada. A maioria dos pacientes no estudo reportaram benefício falta de mudança nos sintomas analisados. Um número mínimo de pacientes reportou efeitos adversos.	Mais estudos clínicos controlados podem ser necessários para avaliar a eficácia do uso de cannabis medicinal. Além disso, hematologistas e oncologistas precisarão ser melhores informados sobre o uso da substância pelos pacientes e se sentirem mais confortáveis discutindo o uso com os pacientes que podem se beneficiar com seu uso.	2b
Preliminary assessment of medical cannabis consumption by cancer survivors	ZOLOTOV, Y.; ESHET, L.; MORAG, O., 2021	Estudo de coorte transversal retrospectivo (questionário)	Investigar o motivo do uso de cannabis medicinal por sobreviventes de câncer, padrão de uso, percepção de eficácia e efeitos colaterais e adversos	Apesar dos desafios e incertezas, a cannabis está sendo lentamente difundida na área da saúde. Os sobreviventes que possuem sintomas contínuos resultantes dos tratamentos recebidos devem ser avaliados e selecionados quanto a necessidades médicas em que a cannabis medicinal pode ser útil.	Mais pesquisas são necessárias para entender a motivação de sobreviventes de câncer para consumir cannabis, além dos seus efeitos, para mapear os riscos e benefícios potenciais e orientar a prática baseada em evidência.	2b

Na pesquisa realizada por Meghani et al (2021), foi estudada a interferência do uso de cannabis em pacientes com câncer em uma análise preliminar de um estudo maior. No estudo foi avaliado se a substância funcionava como um moderador da relação entre raça e dor sentida por pacientes brancos e afro-americanos. Dados foram obtidos por meio de questionário sobre a utilização de cannabis. Entre as escolhas de resposta foram incluídas o uso de cannabis medicinal, cannabis recreacional e produtos à base de canabidiol (CBD).

No estudo clínico de braço único não randomizado feito por Tavhare et al (2019), os pacientes receberam folhas de cannabis de espécies femininas de *Cannabis sativa* L na dose de 250 mg, que foi administrado três vezes ao dia, por via oral com 50 ml de leite de vaca misturado com 4 g de açúcar cristal como adjuvante por um período de 4 semanas.

Já no estudo de coorte retrospectivo organizado por Pawasarat et al. (2020), foi observado o efeito da Marijuana medicinal no alívio sintomático de pacientes com câncer, além do impacto no consumo de opioides.

Ao realizar o seu trabalho, Macari et al. (2020) observou que os pacientes utilizaram tanto a forma inalatória, quanto oral, incluindo óleos e comestíveis. Os autores relataram também que 56% dos pacientes que usaram cannabis medicinal usaram mais de uma forma.

Na pesquisa de Zolotov, Y.; Eshet, L.; Morag, O. (2021), uma pesquisa de coorte transversal feita por meio de questionário em sobreviventes de câncer, foi observado que a dosagem média mensal de cannabis medicinal foi de 42,2 gramas. As formas mais comuns de administração da substância foram por meio fumada, vaporizada e por meio de unguento. Quase metade da amostra (46,8%) reportaram consumir cannabis com taxas iguais de THC:CBD e o mesmo número de participantes disseram não saber a composição da cannabis medicinal que estavam consumindo.

3.2 EFEITO DOS CANABINÓIDES NA DOR RELACIONADA AO CÂNCER

No estudo clínico conduzido por Johnson et al. (2010), cerca de duas vezes mais pacientes no grupo THC:CBD tiveram uma redução do NRS basal de pelo menos 30% em comparação com grupo placebo e THC na análise de resposta com intenção de tratar. No mesmo estudo verificou-se que o número de dias em que qualquer medicação inovadora foi usada foi semelhante nos grupos de tratamento, sendo que houve uma diminuição no número médio de doses diárias de todos esses medicamentos ao final do tempo de estudo. Porém a diferença na mudança da linha de base entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Além disso, a maior proporção de aumento de doses ocorreu no grupo placebo, que foi estatisticamente maior

do que no grupo THC: CBD ($P=0,004$). Houve uma melhora significativa no escore total do BPS-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) para o THC, mas não para o THC:CBD.

Em outro ECR analisado, a comparação da proporção dos pacientes em cada grupo que obtiveram redução de 30% na dor basal não foi estatisticamente significativa. Porém, outras análises de dor secundárias, como a análise das respostas contínuas e análise da mudança da linha de base nos escores de dor média e pior dor, mostraram que nabiximols em doses mais baixas tiveram efeitos analgésicos significativos. O estudo, de forma geral, por fim, defendeu uso da droga em pacientes com câncer com dor não controlada efetivamente com opioides. Porém, o estudo não encontrou efeito analgésico no grupo que utilizou doses altas e esclareceu que essa dose não foi bem tolerada. (PORTENOY, 2012).

Na pesquisa apresentada por Fallon et al. (2017), o primeiro *endpoint* primário de eficácia (melhora percentual (estudo 1) e mudança média (estudo 2) nas pontuações médias diárias do NRS) não foi alcançado em nenhum dos dois estudos. Adicionalmente, na análise em que se excluíram os pacientes com violação de protocolo, não foi observada superioridade do Sativex em relação ao desfecho primário.

No estudo realizado por Lichtman et al (2018), os pacientes tiveram uma melhora percentual mediana de 10,7% no grupo de nabiximols e 4,5% no grupo placebo. A diferença de tratamento foi de 3,41% (IC de 95%: 0,00%–8,16%; $P = 0,0854$). O estudo, portanto, não mostrou uma resposta significativa ao tratamento com nabiximols.

Meghani et al (2021) reportou que o achado primário do estudo foi que cannabis talvez reduza as disparidades raciais na redução da dor em pacientes com câncer também tratados com opioides. Embora o achado seja considerado preliminar e um recorte de um estudo maior, ele evidencia a necessidade crescente de entender melhor o papel da cannabis na abordagem da dor oncológica.

Em um dos estudos analisados, a dor foi a principal queixa, reportada em 100% dos pacientes. Os participantes desse estudo tiveram redução da dor estatisticamente significativa em relação ao escore basal nas três escalas utilizadas: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale for pain (FACES), Objective Pain Assessment (OPA) e Neuropathic Pain Scale (NPS) (TAVHARE, 2019).

No estudo realizado por Pawasarat et al. (2020), os pacientes selecionados foram divididos primeiramente entre os que fizeram uso de Marijuana medicinal (MMJ) e os que não fizeram uso após a visita de certificação inicial. Adicionalmente, esses dois grupos foram subdivididos em duas coortes por meio do Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) em dor "leve-moderada" e "grave". Quando foi realizada a visita mais recente do estudo, foi

observado que os pacientes que usaram MMJ e que identificaram a dor como "leve-moderada", reduziram a dose diária de uso de opioide para um consumo de baixa dose com baixo risco.

No trabalho realizado por Macari et al. (2020), foi observado que, dentre os sintomas analisados, dor foi o que obteve a maior taxa de melhora.

Zolotov, Eshet e Morag (2021) reportaram que a dor foi o principal sintoma pelo qual os participantes consumiram cannabis medicinal. Numa escala de 7 pontos que variava de 1(= "discordo completamente") a 7(= concordo completamente), 90,6% dos participantes responderam 5 ou mais para a afirmação "Cannabis medicinal melhora meu funcionamento diário".

3.3 EVENTOS ADVERSOS

No ECR duplo-cego conduzido por Johnson et al. (2010), no que diz respeito à segurança e tolerabilidade, os efeitos adversos (EA) comuns relacionados ao tratamento foram sonolência, tontura e náusea, de leve a moderada intensidade na maior parte dos casos. Foram identificados 5 pacientes no grupo THC:CBD e 5 no grupo THC que experimentaram EA sérios não fatais, sendo todos os eventos não relacionados a medicação de estudo. Dos EAs que levaram à cessação permanente da medicação de estudo, cerca de metade foram consideradas estarem relacionadas à intervenção do estudo. Porém, as medicações em estudo foram bem toleradas. A incidência de mortes foi similar entre os grupos de estudo, e todas tiveram como causa considerada a progressão da doença de base.

No ECR em que foi analisado o uso de nabiximols em diferentes grupos de doses em relação ao placebo, a incidência de EAs foi relacionada à dose. Foi observado que no grupo de dose alta o perfil de EAs foi desfavorável em relação ao placebo e que nos dois grupos de doses menores, houve pouca diferença em relação ao placebo. Além disso, o número de desistências do estudo também foi relacionado à dose, sendo maior na dose alta. Nenhuma morte durante o estudo foi considerada relacionada ao medicamento (PORTENOY, 2012).

Na pesquisa de Fallon et al. (2017), os efeitos adversos emergentes do tratamento (EAET) mais comuns associados a terapia com Sativex foram desordens gastrointestinais (náuseas e vômitos) e desordens do sistema nervoso (sonolência e tontura). A maioria dos efeitos adversos sérios emergentes do tratamento, que levaram a descontinuação do estudo e mortes foram atribuídos a doença de base (câncer) dos pacientes. Nenhuma morte foi relacionada ao tratamento nos dois estudos apresentados.

Tavhare et al (2019) não observaram nenhum efeito colateral importante ou sintomas de abstinência. Já no trabalho conduzido por Macari et al. (2020), o efeito adverso mais comum nos pacientes que usaram a cannabis medicinal foi pensamento nublado.

Outro estudo relatou que 72,4% dos pacientes no grupo do nabiximols e 65% no placebo desenvolveram um ou mais (EAET). Do mais para o menos frequente, os mais comuns nos dos grupos foram progressão da neoplasia, náusea, tontura, vômito e diminuição do apetite. A maior parte dos eventos experimentados foi de moderada intensidade. Os eventos adversos emergentes que foram relacionados ao tratamento ocorreram em 35,2% dos pacientes que utilizaram nabiximols, sendo os mais comuns náuseas e tontura. Durante o estudo, 13,6% dos pacientes morreram em cada grupo, porém nenhuma morte foi considerada relacionada ao tratamento (LICHTMAN, 2018).

Na pesquisa de Zolotov, Eshet e Morag (2021), 10,5% das pessoas citaram EAs leves que foram relacionados a cannabis medicinal. Destes, o mais comum foi ansiedade ou fadiga. Outros efeitos adversos foram tontura, perda de memória, tosse e boca seca.

3.4 INTERFERÊNCIA EM OUTROS SINTOMAS

Johnson et al. (2010) não evidenciou diferenças estatisticamente significativas na qualidade do sono avaliada pelo paciente, no escore NRS de náusea ou na avaliação pelo investigador no controle da dor entre os medicamentos do estudo e o placebo. Foram observadas poucas diferenças entre as medicações em estudo e placebo na QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire). Foi relatado ainda, melhora marginal nos escores de dor QLQ-C30, mas redução significativa nos escores de função cognitiva nos grupos THC: CBD e THC em comparação com os pacientes no grupo placebo.

No ECR realizado por Portenoy et al (2012), foi observada melhora no escore de distúrbio do sono em pacientes que utilizaram dose baixa de nabiximols. Já nos pacientes que usaram a dose média, não foi constatada diferença estatisticamente significativa com o tratamento e, no grupo de dose alta, não houve diferença em relação ao placebo. No estudo foram aplicados outros questionários que avaliaram a interferência funcional relacionada a dor, constipação, impressão de mudança global e qualidade de vida em geral, porém não houve efeitos positivos do tratamento nesses questionários.

No estudo realizado por Tavhare et al (2019) foi relatado efeito estatisticamente significativo na perda de apetite, náusea, fadiga, insônia, perda do paladar, debilidade geral, febre e ressecamento da pele. Não foi observada melhora na perda do cabelo e diarreia, porém a droga testada não teve um impacto negativo nesses sintomas. Além disso, diferentes escores

usados mostraram outras alterações estatisticamente significativas: redução na ansiedade e depressão na avaliação HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); e melhora na escala FACT-G, exceto no parâmetro de bem-estar social; melhora no status performance por meio das escalas ECOG e Karnofsky.

No trabalho de Macari et al. (2020), outros sintomas, além de dor, em que foram relatadas mudanças foram melhora do apetite e tolerância ao tratamento, e diminuição da ansiedade, náusea e insônia.

4 DISCUSSÃO

Quanto às formulações utilizadas nos estudos, foram relatadas diversas formas e doses de administrações. Em geral, nos ECRs, os participantes utilizaram Nabiximols, que possuem uma proporção de THC:CBD de praticamente 1:1. Porém foi observado que alguns estudos utilizaram outras variações de componentes e de posologias para fins de análise como alocar os participantes em grupos de doses (PORTENOY, 2012) ou incluir um braço de THC isolado (JOHNSON, 2010). Já nos estudos que revisaram de forma retrospectiva o uso de cannabis por pacientes com câncer, tanto com doença ativa quanto sobreviventes, foi observado que houve grande variação quanto às apresentações e posologias, assim como foi observado tanto o uso de cannabis medicinal quanto recreacional (MEGHANI, 2021) (TAVHARE, 2019) (PAWASARAT, 2020) (MACARI, 2020) (ZOLOTOV, Y.; ESHET, L.; MORAG, O., 2021). As diversas formas de apresentação e dose utilizada de cannabis recreacional, assim como a não padronização dos estudos quanto às apresentações da cannabis medicinal e dos canabinóides pode dificultar a análise de eficácia das medicações em estudo.

Foi observado também que os ECRs mantiveram o uso da terapia com opioides (JOHNSON, 2010.) (PORTENOY, 2012) (FALLON, 2017) (LICHTMAN, 2018), o que pode ter influenciado tanto na percepção da eficácia no controle da dor pelos pacientes, quanto na percepção dos efeitos adversos. Estudos futuros podem ser necessários para investigar formas de reduzir o uso de opioides nessa população de pacientes, como sugerido por Fallon et al. (2017). Porém dada a natureza da doença que pode levar a terapia otimizada com opioides para o controle da dor, isso pode ser um desafio.

Com os resultados apresentados sendo analisados de forma descritiva, não foi possível afirmar que a cannabis e os canabinóides sejam eficazes na redução da dor nessa população, porém foi concluído por alguns autores que as substâncias utilizadas demonstraram que podem ter utilidade analgésica nesse grupo de pacientes, justificando investigações futuras mais rigorosas quanto ao potencial terapêutico das mesmas. (JOHNSON, 2010) (PORTENOY,

2012) (LICHTMAN, 2018) (MEGHANI, 2021) (PAWASARAT, 2020) (MACARI, 2020) (ZOLOTOV, Y.; ESHET, L.; MORAG, O., 2021).

Além disso, foi observado que os efeitos adversos apresentados ou relatados pelos participantes dos estudos foram principalmente relacionados ao sistema gastrointestinal e neurológico, de leve a moderada intensidade. Nos ECRs foi apontado que nenhuma morte que ocorreu durante o período do estudo foi relacionada ao tratamento ou à medicação em estudo. (JOHNSON, 2010) (PORTENOY, 2012) (LICHTMAN, 2018) (FALLON, 2017).

É interessante notar que enquanto alguns estudos não relataram melhora estatisticamente relevante em outros sintomas (JOHNSON, 2010) (PORTENOY, 2012), alguns estudos indicaram um efeito positivo das substâncias estudadas nos pacientes com câncer (TAVHARE, 2019) (MACARI, 2020), o que nos aponta a importância de pesquisas que avaliem com mais especificidade o efeito da cannabis e dos canabinóides em sintomas como perda de sono, diminuição do apetite e constipação, que podem impactar de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes.

O nosso estudo apresentou algumas limitações. Apesar de ser uma área em que está se realizando cada vez mais pesquisas, a quantidade de evidência de boa qualidade ainda é pequena para se chegar a uma conclusão robusta sobre o tema. O número reduzido de bases de dados pesquisadas pode não ter sido abrangente o suficiente para alcançar todos os estudos potencialmente relevantes para análise do tema. A exclusão de estudos que incluíram dor não oncológica e outras condições que não o câncer pode ter retirado potenciais fontes de informações em que as condições apresentadas foram apreciadas separadamente. Além disso, em revisões futuras pode ser interessante a inclusão de trabalhos que acompanhem os pacientes durante um prazo mais prolongado para se estudar de forma mais fidedigna as características e a sustentabilidade a longo prazo da intervenção reportada nesta revisão.

5 CONCLUSÃO

Como dito por Marcari et al (2020), o uso de cannabis medicinal entre pacientes com câncer é uma realidade frequente e subestimada. Apesar das incertezas e desafios que ainda são necessários enfrentar, o uso de cannabis medicinal está se difundindo cada vez mais pela área da saúde. (ZOLOTOV, Y.; ESHET, L.; MORAG, O., 2021). Os resultados apresentados nesta revisão indicam a necessidade de mais estudos de qualidade para definir as possibilidades terapêuticas da cannabis medicinal e seus derivados, além do perfil de tolerabilidade e segurança que irão orientar seu uso na prática clínica de forma eficaz, efetiva e sustentável.

REFERÊNCIAS

Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). Estimativa global de câncer 2020. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1. Acesso em: 13 abr. 2023.

BAR-LEV SCHLEIDER, L. et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. **European Journal of Internal Medicine**, v. 49, p. 37–43, 1 mar. 2018.

DE MORAIS, Maria Caroline Galiza et al. A elucidação acerca dos Mecanismos de Nociceção e Dor The elucidation about mechanisms of Nociception and Pain. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 84364-84377, 2021.

FALK, Sarah; DICKENSON, Anthony H. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. **Journal of clinical oncology**, v. 32, n. 16, p. 1647-1654, 2014.

FALLON, M. T. et al. 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. **British Journal of Pain**, v. 11, n. 3, p. 119–133, 17 maio 2017.

JOHNSON, J. R. et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 39, n. 2, p. 167–179, fev. 2010.

LICHTMAN, A. H. et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 55, n. 2, p. 179-188.e1, 1 fev. 2018.

MACARI, D. M. et al. Medical cannabis in cancer patients: A survey of a community hematology oncology population. *American journal of clinical oncology*, 2020.

MAGEE, David et al. Cancer pain: where are we now?. **Pain management**, v. 9, n. 1, p. 63-79, 2019.

MEGHANI, S. H. et al. Impact of Cannabis Use on Least Pain Scores Among African American and White Patients with Cancer Pain: A Moderation Analysis. **Journal of Pain Research**, v. Volume 14, p. 3493–3502, 1 nov. 2021.

NIMALAN, D. et al. UK Medical Cannabis Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes. **Journal of Cannabis Research**, v. 4, n. 1, 4 jan. 2022.

NOYES, R. et al. Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 15, n. 2-3, p. 139–143, 3 fev. 1975.

NOYES, R. et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 18, n. 1, p. 84–89, jul. 1975.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. Disponível em: <<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>>.

PAWASARAT, I. M. et al. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. **Journal of Palliative Medicine**, v. 23, n. 6, p. 809–816, 1 jun. 2020.

PORTENOY, R. K. et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, v. 13, n. 5, p. 438–449, 1 maio 2012.

Preliminary assessment of medical cannabis consumption by cancer survivors. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 56, p. 102592, 1 jan. 2021.

PRISMA. PRISMA Flow Diagram. Disponível em: <<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>>.

RODRIGUES, Murilo Oliveira et al. Tratamento da dor oncológica: uma revisão sobre desafios, necessidades e tendências para o futuro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6982-6995, 2023.

SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.

SOERJOMATARAM, Isabelle; BRAY, Freddie. Planning for tomorrow: Global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 18, n. 10, p. 663-672, 2021.

STAQUET, M.; GANTT, C.; MACHIN, D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, n. 4, p. 397–401, abr. 1978.

TATEO, Sydney. State of the evidence: cannabinoids and cancer pain—a systematic review. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. 2, p. 94-103, 2017.

TAVARES DE SOUZA, M.; DIAS DA SILVA, M.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.

TAVHARE, S. et al. Management of chronic pain with Jalaprakshalana (water-wash) Shodhita (processed) Bhangā (Cannabis sativa L.) in cancer patients with deprived quality of life: An open-label single arm clinical trial. *AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda)*, v. 40, n. 1, p. 34, 2019.

VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, M. H. J. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. **Annals of oncology**, v. 18, n. 9, p. 1437-1449, 2007.

VIEIRA, Cláudia; BRÁS, Marta; FRAGOSO, Maria. Opióides na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa Opioids for Cancer Pain and its Use under Particular Conditions: A Narrative Review. *Acta Med Port.* 2019 May 31;32(5):388-399.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018.

YOON, So Young; OH, Jeeyoung. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. **The Korean journal of internal medicine**, v. 33, n. 6, p. 1058, 2018.