

O uso de Cannabis Medicinal como efeito antiemético no tratamento do câncer

APRESENTAÇÃO

Nos últimos anos, muitos estudos tem evidenciado o uso medicinal de Cannabis. O composto possui indicação para diversas morbidades em saúde, sendo um deles o uso como efeito antiemético (previne ou reduz náuseas e vômitos) durante o tratamento de neoplasias.

Foi utilizada a metodologia de *scoping review*¹ para examinar especificamente a extensão, alcance e natureza das evidências para o uso de Cannabis medicinal como efeito antiemético no tratamento de câncer.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é a segunda causa de morte em todo o mundo, com aproximadamente 9,6 milhões de óbitos em 2018². Em 2019 o câncer foi a causa predominante das mortes prematuras por doenças crônicas não transmissíveis entre mulheres dos continentes Americano e Europeu³.

Apesar do avanço farmacológico no tratamento do câncer, náuseas e vômitos continuam sendo um dos efeitos colaterais do tratamento de grande importância para pacientes e familiares⁴.

POPULAÇÃO ALVO E DESFECHOS

Procurou-se na literatura evidências sobre o uso da Cannabis medicinal como efeito antiemético no tratamento de câncer.

Não foi especificada população para a busca. Dentre os achados, encontramos evidências suficientes para indicar a efetividade e segurança de Cannabis medicinal como efeito antiemético em adultos. Entretanto, a evidência disponível para crianças e idosos ainda é insuficiente para afirmar se o composto pode ser eficiente ou não.

TECNOLOGIA AVALIADA

O uso medicinal da Cannabis é uma prática milenar em diversas culturas. Os componentes químicos da Cannabis ativam receptores específicos em todo o corpo para produzir efeitos farmacológicos, particularmente no sistema nervoso central e no sistema imunológico⁴.



Há mais de 100 compostos originados da Cannabis sativa identificados na literatura, sendo que aproximadamente 60 deles correspondem aos componentes canabinoides. A seguir, destacamos as principais apresentações da Cannabis medicinal⁵:

- **Delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC):** quando não especificado de outra forma, o THC é usado para se referir ao isômero trans (-) - natural do delta-9-tetra-hidrocanabinol da planta da cannabis (*Cannabis sativa L.*). É responsável pela maioria das ações farmacológicas da cannabis, incluindo os efeitos psicoativos.
- **Dronabinol:** é o nome internacional não proprietário do (-) - trans-delta-9-tetra-hidrocanabinol e é usado como sinônimo do Δ^9 -THC.
- **Canabidiol (CBD):** é o canabinoide não psicotrópico mais importante encontrado na planta da cannabis. Não é um agonista do receptor canabinoide.
- **Nabilone:** é um derivado sintético do Δ^9 -THC. A quantidade de 1 mg de Nabilone tem aproximadamente o mesmo efeito que 7 a 8 mg de Dronabinol.
- **Extrato de cannabis:** extrato de cannabis alcoólico padronizado para conter dronabinol e CBD na proporção de 1:1 e pulverizado sob a língua usando uma bomba de dosagem, sendo o mais comum o Nabiximol. A pulverização fornece uma vez 2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD.

REGULAMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA NO MUNDO

O constituinte primário da maconha, o Δ^9 -THC, é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para administração oral como um antiemético para pacientes com câncer em tratamento quimioterápico⁶. O Dronabinol, um Δ^9 -THC sintético, foi aprovado em 1986 pelo FDA para tratamento antiemético para ser usado durante a quimioterapia⁴.

Outro medicamento derivado sinteticamente do Δ^9 -THC, o Nabilone, é aprovada nos EUA e no Canadá para tratamento de náuseas e vômito associado à quimioterapia⁴. Ambos os medicamentos são indicados pela *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) sejam usados apenas no tratamento de náuseas e vômitos resistentes a terapias antieméticas padrão⁷.

Na Alemanha, o Dronabinol pode ser fornecido mediante receita médica como um produto comercial pré-embalado (2,5mg, 5mg ou 10mg) ou como gotas ou capsulado preparado pelo farmacêutico usando Dronabinol bruto. Nos EUA, o Dronabinol é licenciado para o tratamento de náusea na quimioterapia do câncer e perda de apetite em pacientes com AIDS com perda de peso⁵. O Nabilone é comercializado na Grã-Bretanha para o tratamento de náuseas em quimioterapia.

INFORMAÇÕES SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A partir da busca realizada, foram identificadas 12 revisões sistemáticas sobre o uso de Cannabis medicinal como efeito antiemético.

Os principais canabinoides usados foram o Dronabinol e a Nabilona, sendo comparados com placebo ou Proclorperazina, em sua maioria. As evidências observadas nas revisões sistemáticas indicam algum efeito de canabinoides em comparação com placebo ou comparadores ativos. A seguir, apresentamos a Tabela 1 com a caracterização das revisões incluídas.

Tabela 1: Caracterização das revisões sistemáticas incluídas

Autor, ano	Objetivo	n de estudos*	População*	Principais resultados
Amato et al, 2017 ⁸	Produzir e disponibilizar informações científicas sobre a eficácia terapêutica e a segurança da cannabis medicinal para pacientes adultos com esclerose múltipla, dor neuropática crônica e pacientes com câncer em quimioterapia.	14	960 pacientes	Cannabis versus Placebo: 1) Controle de náuseas e vômito: os resultados foram favoráveis à cannabis, tanto nos dois ensaios paralelos (91 pacientes; RR: 2,33; IC95% 1,20; 4,55) quanto no único estudo cruzado (22 pacientes; RR: 3,17; IC95% 1,57; 6,39); 2) Controle de vômito: não foi observada diferença estatística (70 pacientes; RR: 1,85; IC 95% 0,14; 24,19); 3) Controle de náuseas: Os resultados de três ensaios cruzados foram a favor da cannabis (93 pacientes; RR: 4,38; IC95% 1,31; 14,60) e nenhuma diferença foi observada em um estudo paralelo (23 pacientes; RR: 1,06; IC95% 0,56; 1,98); 4) Vômitos repetidos: sem diferença estatística (75 pacientes; RR: 0,83; IC95% 0,52; 1,31). Cannabis versus outros antieméticos: 1) Controle de náuseas e vômitos: os resultados de um ECR em paralelo (79 pacientes; RR: 0,95; IC95% 0,56; 1,63) e dois cruzamentos (88 pacientes; RR: 3,68; IC95 % 0,11-122,40) não relataram diferenças; 2) Controle de vômito: um ECR paralelo (30 pacientes) foi a favor da Metoclopramida (RR: 0,36; IC95% 0,15; 0,89); 3) Controle de náusea: um estudo cruzado (55 pacientes) foi a favor da cannabis em comparação com a combinação de Ciclofosfamida, 5-Fluorouacil e Doruxobicina (RR: 5,00; IC95% 2,58; 9,68).
Ben Amar et al, 2006 ⁹	Fornecer evidências de benefícios e malefícios do tratamento da cannabis para adultos em diversas indicações, incluindo controle de náuseas e vômitos em adultos com câncer em tratamento quimioterápico.	15	1369 pacientes que sofriam de vários tipos de câncer	A Nabilona mostrou-se significativamente superior à Proclorperazina, Domperidona e Alizaprida por tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia para câncer, quando usado de forma contínua. O Dronabinol exibe um efeito antiemético equivalente ou significativamente maior que a Clorpromazina e equivalente a Tometoclopramida, Tietilperazina e Haloperidol. O Levonantradol, um canabinoide sintético administrado intramuscularmente, também comprovou sua eficácia antiemética em um estudo controlado. Em 108 pacientes que sofrem de vários tumores, mostrou-se significativamente superior à Clorpromazina para aliviar náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia antineoplásica. Entretanto, seus efeitos centrais adversos limitam sua utilidade. Já a maconha fumada demonstrou efeitos antieméticos em apenas 25% dos pacientes, porém, 7 pacientes relataram sofrer distorções da percepção de tempo ou alucinações.
Benze et al, 2012 ¹⁰	Fornecer evidências atuais da terapia antiemética, incluindo canabinoides em pacientes com câncer avançado sem terapia específica para câncer e em pacientes com outras doenças graves, avançadas e progressivas.	3	211 pacientes que sofriam de câncer, com ou sem cuidados paliativos	Três estudos foram identificados. Uma série de casos relatou o efeito do Dronabinol em 92 pacientes, incluindo cuidados paliativos, sendo constatada uma melhora significativa dos sintomas refratários da quimioterapia (náusea, vômito e perda de apetite). Outra série de caso com 7 pacientes investigou os efeitos do Dronabinol, relatando melhora significativa na náusea em 5 pacientes e de vômitos em 3. Um estudo observacional prospectivo e controlado investigou os efeitos da Nabilona em 112 pacientes do programa de cuidados paliativos. O estudo relatou que os pacientes tratados com Nabilona apresentaram menos náusea ($p < 0,001$), porém, relataram efeitos adversos como tontura, confusão, sonolência e boca seca.
Grotenhermen et al, 2012 ⁵	Apresentar o estado atual do conhecimento sobre a aplicação terapêutica de medicamentos canabinoides.	41	Não informado	Dos 41 ECR identificados, 18 abordavam o Dronabinol, 1 o cigarro de Cannabis, 1 o extrato de Cannabis, 16 a Nabilona e 3 o Levonantradol. A maioria dos estudos foi publicado nas décadas de 1970 e 1980, sendo que 40 estudos demonstraram que os canabinoides eram tão eficazes contra náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia quanto os antieméticos então comuns (por exemplo, fenotiazinas como Proclorperazina e antagonistas da dopamina como Metoclopramida) ou ainda mais. Além disso, os autores sugerem que o Dronabinol em baixa dose (2 x 2,5 mg) pode ter um efeito aditivo quando administrado com antieméticos modernos. No tratamento da náusea de início tardio (2 a 5 dias após a administração citostática), o Dronabinol foi tão eficaz quanto o Ondansetron. No geral, os canabinoides são agora considerados medicamentos de reserva no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por citostáticos.

Machado Rocha et al, 2008 ¹¹	Avaliar intervenções utilizando <i>C. sativa</i> no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes com qualquer tipo de câncer em tratamento quimioterápico.	30	Não informado	Em termos de eficácia antiemética, não houve diferença estatisticamente significativa a favor do Dronabinol em comparação com placebo [n = 185; RR = 0,47; IC95% = 0,19-1,16; P = 0,10], entretanto, foi observada diferença estatística quando comparado à Proclorperazina [n = 325; RR = 0,67; IC95% = 0,47-0,96; P = 0,03; NNT = 3,4]. Já a Nabilona não apresentou diferença estatística comparado com neurolepticos (n = 277; RR = 0,88; IC = 0,72-1,08; P = 0,21). De igual forma, o autor também relata não haver diferença estatística quando comparado o Levonantradol com neurolepticos (n = 194; RR = 0,94; IC = 0,75-1,18; P = 0,60). Os autores ainda avaliaram a preferência para um dos medicamentos para controle de náusea e vômito, sendo que identificaram diferença estatisticamente significante em favor dos componentes da <i>Cannabis</i> (n = 1138; RR = 0,33; IC = 0,24-0,44; P < 0,00001; NNT = 1,8).
Mucke et al, 2018 ¹²	Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança de canabinoides como terapia adjuvante ou complementar em medicina paliativa.	2	420 pacientes adultos com câncer	Um estudo de náusea e vômito em 177 pacientes com câncer constatou que os canabinoides não eram superiores ao placebo (SMD: 0,21; IC95%: [-0,10, 0,53]; p=0,19; I ² =0%). Náuseas e vômitos, neste caso, foram avaliados por meio de um questionário de autorrelato de qualidade de vida, mas não distinguiram entre náusea e vômito induzidos por quimioterapia e náusea e vômito não relacionados à quimioterapia. Outro estudo com 243 pacientes comparando extrato de cannabis com Δ^9 -THC ou placebo encontrou evidências sugestivas de um efeito antiemético do extrato de cannabis (61% relataram uma diminuição no vômito em comparação com 50% dos receptores de Δ^9 -THC e 40% daqueles tratados com placebo), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (p=0,37).
Phillips et al, 2016 ¹³	Avaliar a eficácia e os eventos adversos no controle de náuseas e vômitos antecipados, agudos e retardados em crianças e jovens (menores de 18 anos) prestes a receber ou recebendo quimioterapia.	4	Jovens ou crianças com câncer.	Quatro estudos compararam canabinoides com antieméticos alternativos. Eles demonstram resultados distintos: dois estudos do mesmo autor mostram benefício do Tetra-Hidrocanabinol sobre a Proclorperazina e a Metoclopramida no controle de náuseas e vômitos. Por exemplo, para Tetra-Hidrocanabinol versus Proclorperazina, o controle completo da náusea aguda apresentou RR 20,7 (IC95% 17,2 a 36,2) e para controle completo do vômito RR 19,0 (IC95% 13,7 a 26,3). Outros autores mostraram uma melhora com Nabilona em relação à Domperidona na redução de náusea. Outro estudo, sendo este o maior, não demonstrou benefício do Tetra-Hidrocanabinol em relação à Proclorperazina no controle completo do vômito RR 1,0 (IC95% 0,85 a 1,17). A heterogeneidade dos estudos não permitiu combinação dos resultados.
Smith et al, 2015 ¹⁴	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de medicamentos à base de cannabis para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em adultos com câncer.	23	2260 pacientes	Nove estudos com 819 pacientes compararam canabinoides com placebo. Dois estudos não mostraram evidência de diferença entre os grupos para ausência completa de vômitos (RR 2,0; IC 95% 0,19 a 21). Três ensaios clínicos (168 participantes) mostraram maior chance de relatar ausência completa de náusea quando receberam canabinoides em comparação com placebo (RR 5,7; IC 95% 2,6 a 13; I ² =0%, Tau ² =0,0, Chi ² p=0,33). Três ensaios clínicos (288 participantes) mostraram maior chance de relatar ausência completa de náusea e vômito quando receberam canabinoides em comparação com o placebo (RR 2,9; IC95% 1,8 a 4,7; I ² =0%, Tau ² =0,0, Chi ² p=0,50). Os participantes tiveram mais chance de se retirar devido a um evento adverso quando receberam canabinoides em comparação com o placebo (2 ensaios; 226 participantes; RR 6,9; IC 95% 2,0 a 24) e menos chance de se retirar devido à falta de eficácia (1 ensaio; 228 participantes; RR 0,05; IC95% 0,0 a 0,89). Quando comparado o uso de canabinoides com Proclorperazina, nove ensaios clínicos (1221 participantes) foram incluídos. Cinco estudos (258 participantes) não mostraram evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram náusea (RR 1,5; IC95% 0,67 a 3,2; I ² =58%, Tau ² =0,33, Chi ² p=0,05), assim como quatro ensaios clínicos (209 participantes) relataram efeito de nenhum vômito (RR 1,1; IC95% 0,86 a 1,4; I ² =0%, Tau ² =0,0, Chi ² p=0,53). Quatro ensaios clínicos (414 participantes) não mostraram evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram ausência de náusea e vômito (RR 2,0; IC 95% 0,74 a 5,4; I ² =60%, Tau ² =0,51, Chi ² p=0,06). A análise de sensibilidade, onde os dois ensaios em grupo paralelo foram agrupados após a remoção dos cinco ensaios cruzados, apresentou RR de 1,1 (IC95% 0,70 a 1,7; I ² =0%, Tau ² =0,0, Chi ² p=0,56). Com base em um estudo com 42 participantes, os participantes tiveram mais chances de se retirar por qualquer motivo (RR 3,5; IC95% 1,4 a 8,9) e devido à falta de eficácia antiemética (RR 3,5; IC95% 1,4 a 8,9) quando receberam canabinoides em comparação com Proclorperazina. Dois estudos com 57 participantes compararam o canabinoide com a Metoclopramida. Nenhum estudo relatou dados para a proporção de participantes com ausência de náusea ou vômito (ou ambos). Os participantes tiveram mais chance de relatar tontura (1 estudo, 30 participantes; RR 12; IC95% 1,8 a 81) e hipotensão postural (1 estudo, 30 participantes; RR 17; IC95% 1,1 a 270) quando receberam canabinoides em comparação com a Metoclopramida. Não houve evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram 'sentir-se bem' (1 estudo, 30 participantes; RR 3,0; IC95% 0,35 a 26) ou sedação (1 estudo; 30 participantes; RR 0,93; IC95% 0,73 a 1,2). Um estudo com 38 participantes comparou canabinoides versus Domperidona, mas não relatou dados para a proporção de participantes com ausência de náusea ou vômito (ou ambos). Os participantes tiveram mais chance de relatar tontura quando receberam canabinoides em comparação com Domperidona (RR 2,8; IC95% 1,1 a 7,1). Um estudo com 20 participantes comparou canabinoides com Clorpromazina, mas não relatou dados de eficácia antiemética. Não houve evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram euforia (RR 3,0; IC 95% 0,13 a 70), hipotensão postural (RR 7,0; IC 95% 0,95 a 52) ou sedação (RR 1,7; IC95% 0,85 a 3,4). Dois estudos com 105 participantes compararam o canabinoide mais outro agente antiemético com outro agente antiemético em monoterapia, embora nenhum estudo tenha contribuído com dados para todos os resultados. Não houve evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram náusea (RR 11; IC 95% 0,61 a 182), que relataram nenhum vômito (RR 1,5; IC 95% 0,69 a 3,1) ou que relataram náusea ou vômito (RR 1,6; IC 95% 0,68 a 3,6). Não houve evidência de diferença entre os grupos na proporção de participantes que relataram tontura (RR 2,1; 95% CI 0,21 a 21), disforia (RR 7,3; 95% IC 0,40 a 134), paranoia (RR 5,2; IC 95% 0,27 a 103) ou sedação (RR 1,8; IC 95% 0,48 a 6,4).

Tramèr et al, 2001 ¹⁵	Quantificar a eficácia antiemética e os efeitos adversos da cannabis usada para doenças induzidas por quimioterapia	30	1366 pacientes	Três canabinoides diferentes foram testados. A Nabilona oral foi testada em 16 ensaios, o Dronabinol oral em 13 e o Levonantradol intramuscular em um. Em todos os ensaios, os canabinoides foram mais eficazes do que os comparadores ativos e placebo. Seis a oito pacientes precisavam ser tratados com canabinoides para beneficiar um que vomitaria ou tivesse náusea se todos tivessem recebido um antiemético convencional. Um estudo relatou taxas de eventos muito baixas nos grupos controle: 16% dos pacientes sentiram náuseas com placebo e 2% com Proclorperazina. Tornou-se claro que os canabinoides eram antieméticos somente quando os componentes do regime de quimioterapia e as taxas de eventos em pacientes controle sugeriram um ambiente emetogênico médio. Portanto, tentamos testar a capacidade de resposta à dose após excluir estudos que relataram taxas de eventos extremos em grupos de controle. Efeitos colaterais ocorreram significativamente mais frequentemente com canabinoides (tabela 3). 3). Alguns efeitos colaterais podem ser classificados como potencialmente benéficos (por exemplo, sensação de euforia e sonolência, sedação ou sonolência), enquanto outros são definitivamente prejudiciais (por exemplo, disforia e depressão, alucinações ou paranoia). Alucinações e paranoia ocorreram exclusivamente com canabinoides. Hipotensão arterial (> 20% de diminuição na pressão sanguínea em comparação com a linha de base) foi também mais comum com canabinoides.
van den Elsen et al, 2014 ¹⁶	Fornecer evidências mais amplas sobre a segurança e eficácia dos canabinoides em indivíduos mais velhos	1	214 idosos com câncer	O Δ ⁹ -THC não melhorou náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia, em comparação com a Proclorperazina. Neste estudo, diferentes faixas etárias foram comparadas, mas a eficácia na redução de náuseas não diferiu significativamente entre os grupos (x ² =2,13).
Whiting et al, 2015 ¹⁷	Avaliar as evidências dos benefícios e eventos adversos dos canabinoides médicos em uma ampla gama de indicações.	28	1772 pacientes	Quatorze estudos avaliaram a Nabilona, 3 o Dronabinol, 1 o Nabiximóis, 4 o Levonantradol e 6 avaliaram o Δ ⁹ -THC. Dois estudos também incluíram um grupo de terapia combinada de Dronabinol com Ondansetron ou Proclorperazina. Oito estudos incluíram um controle placebo, 3 deles também incluíram um comparador ativo e 20 estudos incluíram apenas um comparador ativo. Os comparadores ativos mais comuns foram Proclorperazina (15 estudos), Clorpromazina (2 estudos) e Domperidona (2 estudos). Outros comparadores (Alizaprida, Hidroxizina, Metoclopramida e Ondansetron) foram avaliados em estudos únicos. Dos 28 estudos, o risco de viés foi alto para 23 ou pouco claro para 5. Todos os estudos sugeriram um benefício maior dos canabinoides em comparação com os comparadores ativos e com o placebo, mas estes não atingiram significância estatística em todos os estudos. O número médio de pacientes que apresentaram resposta completa à náusea e vômito foi maior com canabinoides (Dronabinol ou Nabiximóis) do que com placebo (OR, 3,82 [95% CI, 1,55-9,42]; 3 ensaios; I ² =0%).
Wong & Wilens, 2017 ¹⁸	Examinar sistematicamente as evidências atuais do uso de canabinoides como tratamento médico em crianças e adolescentes.	6	Jovens ou crianças com câncer.	Um ECR duplo-cego com 23 crianças e adolescentes mostrou que a Nabilona diminuiu a gravidade da náusea e a frequência de vômitos em comparação com a Domperidona. Durante um ciclo de quimioterapia de 5 dias, os pacientes tratados com Nabilona tiveram uma média de 6 episódios de êmese em comparação com 17 episódios entre os pacientes que receberam Domperidona. A Nabilona também reduziu a gravidade da náusea classificada como 1,5 em uma escala de 5 pontos em comparação com uma classificação de gravidade de 2,5 no grupo de tratamento com Domperidona. Em um ECR cruzado, duplo-cego e subsequente, de 30 crianças, os autores relataram que a Nabilona melhorou o vômito e a êmese em 70% em comparação com 30% com a Proclorperazina. Durante um ciclo de quimioterapia, os pacientes experimentaram 13 episódios de vômito em comparação com 27 episódios quando receberam Proclorperazina. Em um artigo relatando dois ECRs duplo-cegos, mostrou-se que o Δ ⁹ -THC reduzia náusea e vômito em comparação com a Metoclopramida e a Proclorperazina. Em um ensaio aberto, foi relatado que o Δ ⁹ -THC evitou o vômito durante 480 ciclos de quimioterapia entre 8 crianças quando administradas 2 horas antes da quimioterapia e repetidas a cada 6 horas. Em uma revisão retrospectiva de 95 crianças, foi relatado que o tratamento com Dronabinol, dado uma mediana de três vezes ao longo da quimioterapia, levou a uma resposta positiva em 60% das crianças (0 a 1 episódios de êmese).

*Considerando-se apenas os estudos que traziam os efeitos antieméticos da Cannabis medicinal em pacientes com câncer.

O Δ⁹-THC foi usado como intervenção em 2 estudos, sendo que um estudo sugeriu benefício maior se usado em comparadores ativos ou placebo¹⁷. Uma revisão sistemática avaliou o efeito da Cannabis em 214 idosos¹⁶. Este estudo demonstrou que além do Δ⁹-THC não melhorar náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia em comparação com a Proclorperazina, não há diferença estatística entre grupos etários avaliados (Chi² p=2,13).

Os efeitos da Nabilona foram positivos na maioria dos estudos. A Nabilona mostrou-se significativamente superior à Proclorperazina, Domperidona e Alizaprida por tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia para câncer,



quando usado de forma contínua^{8,13}. Quando comparado a placebo, a Nabilona apresentou menos náusea^{10,15,17}.

O Dronabinol apresentou eficácia equivalente ou significativamente maior que a Proclorperazina e a Clorpromazina e equivalente a Tometoclopramida, Tietilperazina e Haloperidol^{9,11}. Com relação a placebo, o Dronabinol mostrou eficácia na melhora significativa dos sintomas de náuseas e vômito em X estudos^{5,10,15}. Um estudo não demonstrou significância estatística do Dronabinol comparado com placebo (RR = 0,47; IC95% = 0,19-1,16; p=0,10)¹¹.

Mucke e colaboradores¹² identificaram evidências sugestivas de um efeito antiemético do extrato de cannabis (61% relataram uma diminuição no vômito em comparação com 50% dos receptores de Δ^9 -THC e 40% daqueles tratados com placebo), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (p=0,37).

Dois revisões avaliaram os efeitos antieméticos da Cannabis medicinal em crianças e adolescentes com câncer. As revisões demonstraram melhoria de náuseas e vômitos da Nabilona e do Tetra-Hidrocanabinol em comparação com placebo ou outros ativos^{13,18}. Um estudo demonstrou que além de melhorar tal desfecho, a Nabilona reduziu a gravidade das náuseas, sendo de 1,5 para o grupo de intervenção e de 2,5 no grupo de controle (escala de 5 pontos)¹⁸.

Com relação a segurança dos compostos, foi identificado maior risco de eventos adversos nos grupos de tratamento com Cannabis. Entre os eventos adversos relatados, tem-se: tontura, confusão, sonolência e boca seca¹⁰.

PANORAMA DA TECNOLOGIA PARA O SUS

A Anvisa alterou em 2016 a Portaria SVS/MS nº 344/98, norma que traz a lista das plantas e substâncias sob controle especial no Brasil, incluindo as de uso proibido. A atualização passou a incluir medicamentos derivados da Cannabis sativa, em concentração de no máximo 30 mg de Δ^9 -THC por mililitro e 30 mg de CBD por mililitro. No final de 2019, a Agência aprovou o comércio controlado de *Cannabis*, realizado exclusivamente por farmácias e mediante receita médica de controle especial, prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas disponíveis.

Ainda no final de 2019, o Ministério da Saúde sinalizou possibilidade de avaliar a incorporação ao SUS de medicamentos a base de Cannabis. Ressalta-se que os produtos à base de Cannabis já vem sendo alvo de ações judiciais contra a União e os estados.

Destaques

A Cannabis medicinal foi regulamentada como tratamento antiemético para o câncer desde a década de 1980, sendo aprovada nos EUA e na Alemanha, por exemplo. A *American Society for Clinical Oncology* atualizou suas diretrizes em 2019, indicando o uso de derivados de Cannabis no tratamento de náuseas e vômitos resistentes a terapias antieméticas padrão.

A literatura indica eficácia de canabinoides em comparação com placebo ou comparadores ativos, em especial a Proclorperazina. O Dronabinol e a Nabilona foram os compostos mais utilizados como intervenção nos estudos identificados.

Apesar da evidência para eficácia do uso em adultos, a literatura aponta para a incerteza quando considerados os grupos etários de crianças e adolescentes e de idosos, sendo necessário, para estes casos, evidências mais robustas para recomendação ou não de uso.

No Brasil, o Cannabidiol teve a comercialização aprovada pela Anvisa em 2016. Até então, não há posicionamento do Ministério da Saúde para a sua incorporação.

REFERÊNCIAS

1. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract.* 2005;8(1):19–32.
2. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization. 2018. 138 p.
3. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs. World Health Organization; 2019.
4. PDQ Integrative, Alternative and CTEB. Cannabis and Cannabinoids (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. 2002.
5. Grotenhermen F, Muller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29–30):495–501.
6. Söderpalm AHV, Schuster A, De Wit H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana: Subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. *Pharmacol Biochem Behav.* 8 de julho de 2001;69(3–4):343–50.
7. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35:3240–61.
8. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, et al. [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol Prev.* 2017;41(5–6):279–93.



- 
9. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol.* 2006;105:1–25.
 10. Benze G, Geyer A, Alt-Epping B, Nauck F. Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatin antagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients. A systematic review. *Schmerz.* 2012;26:481–99.
 11. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008;17(5):431–43.
 12. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9:220–34.
 13. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig J V, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 de fevereiro de 2016;2.
 14. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD009464.
 15. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001;323(7303):16–21.
 16. Van den Elsen GAHH, Ahmed AIAAIA, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;14(1):56–64.
 17. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313:2456–73.
 18. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review. *Pediatrics.* 2017;140(5):e20171818.

Expediente

Elaboração: Máira Catharina Ramos¹; Flávia T S Elias¹

¹ Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz – Brasília, Brasil.

Apoio: Projeto de Cooperação “Ações para Apoio à Governança Regulatória de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária”.

Endereço para correspondência: Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde Fundação Oswaldo Cruz. Endereço - Avenida L3 Norte, S/N - Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília - DF, 70910-900. Telefone: 3329-4720. E-mail: pepts@fiocruz.br

Projeto Gráfico e Fotografia: Sergio Velho Junior - Núcleo de Educação a Distância - Escola Fiocruz de Governo - Brasília, Brasil.

Potenciais conflitos de interesse: Todos os autores atuam no setor público de saúde.

Este informe não reflete, necessariamente, a opinião da Fiocruz ou do Sistema Único de Saúde (SUS). Foi produzido a partir de parecer técnico-científico sobre o tema, utilizando das Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde, a fim de subsidiar a tomada de decisão em saúde pública.