

POSICIONAMENTO ANCP

Uso de canabinoides no contexto de Cuidados Paliativos

André Filipe Junqueira dos Santos

Carlos Marcelo de Barros

Carlos Eduardo Paiva

Lauren Cristina de Matos Provin

Sandra Caires Serrano



Carlos Marcelo de Barros
Lauren Cristina de Matos Provin
Sandra Caires Serrano

Posicionamento ANCP
Uso de canabinoides no contexto de
Cuidados Paliativos

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Barros, Carlos Marcelo de

Posicionamento ANCP : o uso de canabinóides no contexto de cuidados paliativos [livro eletrônico] / Carlos Marcelo de Barros, Lauren Provin, Sandra Caires Serrano. -- São Paulo : Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2020.

PDF

ISBN 978-65-990595-5-1

1. Academia Nacional de Cuidados Paliativos (São Paulo, SP) 2. Canabinóides 3. Cuidados paliativos 4. Maconha - Efeito fisiológico I. Provin, Lauren. II. Serrano, Sandra Caires. III. Título.

20-42484

CDD-616.029

Índices para catálogo sistemático:

1. Cuidados paliativos : Ciências médicas 616.029

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427



Carlos Marcelo de Barros

Médico anesthesiologista com área de atuação em Dor e Medicina Paliativa; Fellow Interventional Pain Practice (World Institute of Pain); Professor Anestesiologia, dor e cuidados paliativos - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Alfenas (Unifal).

Lauren Cristina de Matos Provin

Médica com Residência em Clínica Médica e em Medicina Paliativa; Mestre em Cuidados Intensivos e Paliativos pela UFSC/SC; Médica e staff da residência médica no Serviço de Suporte Oncológico-Cuidados Paliativos do CEPON/SC; Cofundadora da Conexão Paliativa, Florianópolis/SC.

Sandra Caires Serrano

Pediatra, Neurologista Infantil e Clínica de Dor; Sócia-Fundadora da ANCP; Área de atuação em Cuidados Paliativos – AMB; Mestre em Oncologia; Diretora do Serviço de Cuidados Paliativos do A.C. Camargo Câncer Center.



André Filipe Junqueira dos Santos

Médico Geriatra e Paliativista, doutorado pela Universidade de São Paulo; Atua no serviço de Cuidados Paliativos do Instituto Oncológico de Ribeirão Preto/Grupo Oncoclínicas, Hospital São Francisco e Hospital Netto Campelo; Presidente da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (período 2019-2020)

Colaborador

Carlos Eduardo Paiva

Oncologista clínico, pós-doutorado pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Vice-coordenador e docente permanente dos Programas de Pós-Graduação Stricto Sensu do Hospital de Amor (Barretos-SP).



Presidente: André Filipe Junqueira dos Santos
Vice-Presidente: Douglas Henrique Crispim
Tesoureira: Esther Angélica Luiz Ferreira
Secretária: Erika Aguiar Lara Pereira
Coordenadora Científica: Cristhiane da Silva Pinto
Diretor Administrativo: Vitor Carlos da Silva
Colaborador: Neulanio Francisco de Oliveira
Colaborador: Rodrigo Kappel Castilho

Regional Centro-Oeste

Presidente: Ricardo Borges da Silva
Vice-Presidente: Érika Renata N. C. de Oliveira
Tesoureira: Paula Lorite Fracasso Marochio
Secretária: Ana Maria Porto Cavas
Diretora Científica: Alexandra Mendes B. Arantes

Regional Norte-Nordeste

Presidente: Vanise Barros Rodrigues da Motta
Vice-Presidente: Glenda Maria Santos Moreira
Tesoureira: Alini Maria Orathes Pontes Silva
Secretária: Laiane Moraes Dias
Diretora Científica: Monica Luz Torres Muniz

Regional Sudeste

Presidente: Milena dos Reis Bezerra de Souza
Vice-Presidente: Filipe Tavares Gusman
Tesoureira: Daniela Charnizon
Secretária: Sarah Ananda Gomes
Diretor Científico: Roni Chaim Mukamal

Regional Sul

Presidente: Úrsula Bueno do Prado Guirro
Vice-Presidente: Marcos Silveira Lapa
Tesoureira: Lauren Cristina de Matos Provin
Secretário: Rodrigo Kappel Castilho
Diretor Científico: João Luiz de Souza Hopf



1. Preâmbulo 7

Situação atual da prescrição de canabinoides no Brasil 8

Sistema endocanabinoide 10

Uso de canabinoides para tratamento da hiporexia e
ganho de peso 11

Uso de canabinoides para tratamento de náuseas e
vômitos 11

Uso de canabinoides para tratamento da dor 12

Uso de canabinoides para manejo da espasticidade na
esclerose múltipla ou lesão medular 13

Uso de canabinoides para controles de sintomas
neuropsiquiátricos na demência 13

Canabinoides e efeitos colaterais 14

Conclusão das evidências atuais 15

2. Posicionamento da Academia Nacional de Cuidados Paliativos 16

3. Referências 18



Os cuidados paliativos são definidos pela Organização Mundial da Saúde como "Cuidados Paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais"¹. Dentro dessa abordagem um foco especial na abrangência dos Cuidados Paliativos é o processo de terminalidade, especialmente o processo ativo de morte, quando nos últimos dias e as horas de vida de uma pessoa podem ser associados a imenso sofrimento físico, psíquico ou mesmo existencial². Diante disso, o alívio da dor e de outras sintomas além da melhoria da qualidade de vida estão entre as habilidades essenciais para a boa prática do cuidado paliativo³.

É fundamental compreender que para alcançar tal objetivo, a prática dos cuidados paliativos deve incorporar tanto o conhecimento científico existente como o respeito aos valores culturais, prioridades e crenças de pacientes e de seus familiares. Condutas médicas adotadas com as melhores das intenções, mas desconsiderando dados específicos relativos à história de vida, valores e prioridades dos pacientes e de seus familiares podem muitas vezes causar mais sofrimento do que aliviá-lo⁴ e não são consistentes sequer com os preceitos fundamentais da Medicina Baseada em Evidências⁵.



Situação atual da prescrição de canabinoides no Brasil

Foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) em 11 de dezembro de 2019 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº327 de 9 de dezembro de 2019 que dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais⁶.

Nesta RDC, se determina que os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). A prescrição é restrita aos médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) sendo os produtos com THC até 0,2% de Notificação de Receita "B" e aqueles com THC acima de 0,2% de Notificação de Receita "A". Preconiza-se que o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal, assine Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o uso dessa prescrição, o qual deve estar complementado com os dados específicos do produto.

Esta resolução destaca que os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro e que aqueles que contenham teor de THC acima de 0,2% sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

Os produtos derivados de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal sendo proibida qualquer publicidade, distribuição de amostras grátis ou manipulação de fórmulas magistrais, sendo o médico prescritor responsável por sua indicação, forma de uso e informações sobre os riscos à saúde, condições



regulatórias, efeitos adversos (principalmente cognitivos) e os cuidados da utilização. Lembrando que são produtos que ainda não se enquadram como medicamentos segundo a atual condição regulatória quanto a segurança e eficácia.

Também é importante o conhecimento da RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020, publicada em 27 de janeiro de 2020 que define os critérios e os procedimentos para a importação de derivados de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde⁷.

A importação pode ser feita pelo paciente ou seu responsável legal e poderá ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde ou operadora de plano de saúde para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na Anvisa. Este cadastro se faz por meio eletrônico, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal e sua aprovação dependerá da avaliação da Anvisa e será comunicada ao paciente ou seu representante legal por meio de Autorização emitida pela Agência.

O cadastro tem validade por dois anos e em seu ato é necessário apresentar a prescrição contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe. Quando há alteração de produto ou posologia, nova prescrição deve ser feita, bem como solicitação de alteração do formulário eletrônico.

Esta resolução sublinha que a prescrição realizada pelo profissional e a solicitação de Autorização pelo paciente ou seu responsável legal representam a ciência e o aceite por ambos da ausência de comprovação da qualidade, da segurança e da eficácia dos produtos importados, bem como pelos eventos adversos que podem ocorrer, os tornando totalmente responsáveis pelo uso do produto.



Para fins desse posicionamento, avaliaremos somente as evidências no uso de canabinoides, naturais e sintéticos, mas não o uso da cannabis sativas natural, pois o seu uso não está regulamentado no Brasil no momento.

Sistema endocanabinóide

Dentro da prática de Cuidados Paliativos o uso de cannabis sativa tem sido explorado nos últimos anos para várias condições, incluindo, entre outras, dor, náusea e vômito, depressão, ansiedade e estimulação de apetite⁸. Para os fins deste documento, será avaliado o uso de canabinoides extraídos de plantas ou sintéticos para uso medicinal. O tetra-hidrocanabinol (THC) é o composto farmacologicamente ativo mais prevalente e o principal responsável pelos efeitos psicoativos e físicos da cannabis. O canabidiol (também conhecido como CBD) é o segundo mais prevalente. Tem muito pouco ou nenhum efeito dissociativo. A quantidade e a proporção desses e de outros componentes podem variar conforme a formulação comercializada.

Existem vários tipos e subtipos de receptores canabinoides e um sistema endocanabinóide que vem sendo estudado com profundidade nos últimos anos, sendo que uma base de evidências construída de forma robusta especialmente na ciência básica. Existem efeitos centrais e periféricos da regulação do sistema endocanabinóide, e mecanismos não bem conhecidos sendo estudados, interagindo em várias cascatas. Existe vasta literatura sobre o mecanismo de ação multimodal do canabidiol⁹.

Apesar deste robusto corpo de evidências de ciência básica, os estudos na prática clínica demonstram viés científico (ou mesmo nenhuma qualidade científica) em sua maioria, tendo enorme base de dados pública com publicações baseadas em estudos de baixa qualidade científica, mas que multiplicam mitos sobre a eficácia do uso do canabidiol, contribuindo para a redução de percepção de risco do uso de canabinoides e derivados.



Uso de canabinoides para tratamento da hiporexia e ganho de peso

Em uma revisão sistemática de nove ensaios clínicos randomizados, evidências de baixa qualidade sugerem que, em pacientes com HIV, o dronabinol (um canabinoide sintético) pode ser mais eficaz que o placebo para apetite e ganho de peso, à custa do aumento do risco de efeitos adversos psiquiátricos. Em pacientes com câncer, o dronabinol pode ser menos eficaz que o megestrol para melhorar o apetite, o ganho de peso e a qualidade de vida relacionada à saúde e pode aumentar o risco de abstinência.

Dessa forma, não há evidências para recomendarmos o uso de canabinoides como tratamento de anorexia e caquexia. Alguns relatos e pequenos estudos sugerem que a cannabis sativa estimula o apetite, mas infelizmente, não foi demonstrado que os canabinoides sintéticos têm atividade contra a caquexia em pacientes com câncer avançado, apesar de sua atividade em pacientes com doença avançada pelo HIV^{10,11,12,13}.

Uso de canabinoides para tratamento e náuseas e vômitos

A modesta atividade antiemética dos canabinoides mesmo com o perfil de efeito colateral relativamente desfavorável dessa classe de agentes e a falta de testes comparando os canabinoides com os antieméticos mais recentes, como os antagonistas do 5-HT₃, limitou sua utilidade clínica, mas não impediu o seu uso, principalmente do dronabinol, em pacientes que não responderam adequadamente a tratamentos antieméticos convencionais, podendo os canabinoides serem considerados para náuseas e vômitos refratários e como um antiemético de resgate¹⁴.

A eficácia dos canabinoides no manejo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia foi abordada em vários estudos, e apesar de mostrarem algum efeito favorável, há um evidente aumento do risco de efeitos colaterais^{15,16,17,18,19,20,21,22}.



Canabinoides são aprovados pelo FDA para náuseas e vômitos refratários quando os pacientes não respondem aos agentes antieméticos convencionais²³.

Considerar uso de canabinoides para tratamento de náusea e vômito induzidos por quimioterapia considerados refratários, com as seguintes ressalvas

- Discutir os riscos e benefícios dos canabinoides médicos para tratamento de náusea e vômito induzidos por quimioterapia com o paciente.
- Os pacientes tiveram um teste terapêutico razoável de terapias padrão, e apresentam náusea e vômito induzidos por quimioterapia persistente.
- Os canabinoides devem ser auxiliares de outras terapias prescritas.

Uso de canabinoides para tratamento da dor

Revisões da literatura científica recomendam fortemente contra o uso de canabinoides como uma opção de primeira ou segunda linha para o tratamento da dor relacionada ao câncer no final da vida, devido ao alto risco de danos e benefícios limitados. Eles fazem uma recomendação fraca para considerar os canabinoides para dor refratária ao câncer se dois ou mais analgésicos prescritos não fornecerem alívio adequado da dor, sendo que os médicos devem discutir os riscos e benefícios com os pacientes e nesse contexto os canabinoides serem prescritos como adjuvantes de outros analgésicos^{24,25}.

Para o NCCN, não há recomendação para manejo de dor com canabinoides. Há uma nota que informa que os ensaios clínicos são limitados e contraditórios. Uma segunda nota cita o uso de um medicamento que inclui ambos os princípios ativos (CBD e THC) para redução significativa de dor resultante do câncer. Porém, o medicamento não é aprovado nos EUA. O THC isolado não demonstrou efetividade na redução de dor²⁶.



Uso de canabinoides para manejo da espasticidade na esclerose múltipla ou lesão medular

NÃO prescrever canabinoides médicos como terapia de primeira ou segunda linha para espasticidade em lesões por esclerose múltipla ou lesão na medula espinhal devido a evidências limitadas e danos conhecidos.

Considerar canabinoides medicinais para controle de espasticidade refratária a por esclerose múltipla ou lesão na medula espinhal com as seguintes ressalvas:

- Discutir os benefícios e riscos dos canabinoides na espasticidade com o paciente.
- Considerar o uso em pacientes que tiveram um teste terapêutico razoável de terapias padrão (incluindo medidas não farmacêuticas) e mantém espasticidade persistente.

Uso de canabinoides para controles de sintomas neuropsiquiátricos na demência

Revisão de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados para analisar a eficácia e segurança de medicamentos à base de cannabis em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos (agitação, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante e distúrbios do comportamento noturno) demonstraram que medicamentos baseados em THC e CBD foram associados a melhorias de vários sintomas de transtornos mentais, mas não à remissão²⁷.

Estudos observacionais mostraram respostas promissoras, especialmente para pacientes refratários. Além disso, o perfil de segurança parece favorável, pois a maioria dos efeitos colaterais relatados foram leves. No entanto, as formulações e doses dos canabinoides utilizados nos estudos identificados podem ter limitado a capacidade de demonstrar eficácia e segurança dos canabinoides para essa indicação, sendo que confiança geral nas evidências é baixa.



Para fornecer recomendações confiáveis de tratamento, são necessários mais estudos randomizados controlados de alta qualidade com amostras maiores²⁸.

Canabinoides e efeitos colaterais

Os efeitos adversos dos canabinoides são muito comuns, desenvolvendo-se em 80% a 90% dos pacientes²⁹. Isso inclui, entre outros, distúrbios psiquiátricos, sedação, distúrbios da fala, comprometimento da memória, tontura, ataxia, dependência, irritabilidade e comprometimento da direção. O risco de efeitos adversos é provavelmente menor com o uso de canabidiol em comparação com o THC^{8,24}. O potencial para interações com outras medicações também é uma preocupação importante^{8,30}. Esses riscos devem ser considerados juntamente com a aparente falta de evidências em torno da eficácia dos canabinoides em muitas condições para as quais seu uso é promovido.



Conclusão das evidências atuais

O nível de evidência é classificado como "C" (evidência científica pouco clara para esse uso) para o dronabinol (THC sintético) em pacientes com doença de Alzheimer. Em pacientes com câncer, as evidências foram classificadas como "C" para a maioria das intervenções e resultados: dronabinol, THC e THC com CBD para dor; cannabis sativa para sintomas relacionados ao câncer e tratamentos contra o câncer; dronabinol para apetite e náusea; nabilona (outro análogo semissintético do THC) para dor, náusea, ansiedade, apetite e angústia geral. A evidência foi classificada como "D" (evidência científica fraca contra esse uso) para dronabinol, THC: CBD ou THC para ingestão calórica, apetite, ganho de peso, náusea e vômitos, sono, humor deprimido ou qualidade de vida em pacientes com câncer²⁴.

Os canabinoides médicos desafiam os médicos, principalmente quando tentamos fornecer sintomas e melhora funcional em pacientes refratários a outras terapias. Infelizmente, as evidências para os canabinoides são escassas em muitas áreas e muitas vezes rebaixadas por um viés sério, limitando a capacidade de fornecer orientações claras. No geral, os canabinoides não são recomendados para a grande maioria dos pacientes e condições, devendo ser considerado apenas para pacientes refratários às terapias médicas padrões. Quando considerado, deve haver uma discussão com os pacientes sobre os benefícios limitados e os efeitos colaterais mais comuns.



Como princípio fundamental dos Cuidados Paliativos, tem-se o respeito aos desejos e valores dos pacientes alinhados ao conhecimento científico e responsabilidade ética dos profissionais de saúde. Nesse contexto, o uso de canabinoides gera profundos desafios a todos que lidam com cuidados de fim de vida, pois traz níveis baixo nível de conhecimento científico associados a crenças infundadas de que o uso de canabinoides tem possível efeito benéfico como tratamento modificador da evolução de uma doença ameaçadora da vida e não somente sob o enfoque do controle da dor e outros sintomas.

A complexidade relacionada à provisão de cuidados paliativos demanda processos de tomada de decisão compartilhada onde profissionais de saúde, i.e. aqueles com maior conhecimento técnico sobre implicações, riscos, benefícios e incertezas relacionados a diferentes condutas, interagem com pacientes, familiares e cuidadores, os quais por sua vez detém maior conhecimento sobre como tais condutas ressoam com seus valores, prioridades e objetivos.

Tendo em vista as considerações apresentadas na seção anterior, as quais indicam que o uso de canabinoides tem fracas evidências fracas para controle de sintomas no contexto de Cuidados Paliativos e pode se associar à ocorrência de danos aos pacientes, além da necessidade de compreender valores culturais e crenças de pacientes e familiares sobre essa questão para adotar a melhor conduta possível em cada caso, a Academia Nacional de Cuidados Paliativos emite os seguintes posicionamentos:

1. Os profissionais de saúde que atuam no contexto de Cuidados Paliativos devem esclarecer os familiares e cuidadores de pacientes sobre o uso de canabinoides e também explorar o significado do uso de canabinoides para o paciente e seus familiares, procurando dialogar com esse significado. Reconhecer esse aspecto pode permitir aos profissionais esclarecer que o objetivo de oferecer cuidado e controle



de sintomas pode ser melhor alcançado através de outros tratamentos já estudados em Cuidados Paliativos do que através do uso de canabinoides.

2. Não há evidências para recomendarmos o uso de canabinoides como tratamento de anorexia e caquexia associado ao câncer.
3. Uso de canabinoides para efeito antiemético deve ser no quadro de náuseas e vômitos refratários a terapia padrão.
4. Não recomendados o uso de canabinoides como primeira ou segunda linha para controle de dor oncológica em fase final de vida, devido a benefícios limitados e alto risco de danos.
5. O uso de canabinoides para controle de sintomas neuropsiquiátrico apresenta evidências limitadas.
6. Os canabinoides devem ser prescritos unicamente como um adjuvante, sendo que o tempo de uso deve ser levado em consideração. A prescrição deve ser realizada com um monitoramento próximo para avaliar melhor os possíveis benefícios e malefícios individuais e sociais.
7. A eficácia clínica da canabinoides no controle de sintomas em pacientes adultos em cuidados paliativos ainda é de fraca, devido à falta de qualidade e quantidade de evidências, porém estudos com qualidade e rigor científico estão sendo iniciados para entender melhor todo este potencial, sendo este um conhecimento que está sendo construído. Consideramos que futuros estudos clínicos randomizados de alta qualidade esclareçam mais as evidências e possam levar à reavaliação das recomendações.



1. World Health Organization. WHO definition of palliative care. c2019: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Acesso em 21 de janeiro de 2020
2. Harman SM, Bailey FA. Palliative care: The last hours and days of life. In: Post TW, ed. Waltham (MA): UpToDate; 2019 Jun: www.uptodate.com. Acesso em 21 de janeiro de 2020
3. Palliative Care Definition - International Association for Hospice & Palliative Care [Internet]. Disponível em: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/>. Acesso em 21 de janeiro de 2020
4. Cassell EJ. The Nature of Suffering and the Goals of Medicine. Edição: 2. Oxford University Press; 2004. 335 p.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 de janeiro de 1996;312(7023):71
6. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 327, de 9 de dezembro de 2019. Disponível em : <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em 02 de março de 2020
7. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 335, de 25 de janeiro de 2020. Disponível em : <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>
8. Government of Canada. Health products containing cannabis or for use with cannabis: Guidance for the Cannabis Act, the Food and Drugs Act, and related regulations. 2019: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/guidance-cannabis-act-food-and-drugs-act-related-regulations/document.html>. Acesso em 21 de janeiro de 2020.



9. Cohen, K., Weizman, A. and Weinstein, A. (2019), Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 105: 1139-1147. doi:10.1002/cpt.1381
10. Abel EL Effects of marihuana on the solution of anagrams, memory and appetite. *Nature*. 1971 May;231(5300):260-1.
11. Anderson SP, Zylla DM, McGriff DM, Arneson TJ Impact of Medical Cannabis on Patient-Reported Symptoms for Patients with Cancer Enrolled in Minnesota's Medical Cannabis Program. *J Oncol Pract*. 2019;15(4): e338
12. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567.
13. Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394.
14. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:3240.
15. de Wit R, de Boer AC, vd Linden GH, et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double-blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 85:1099.
16. Harousseau JL, Zittoun R, Bonnetterre J, et al. [Improvement in the control of chemotherapy induced emesis with ondansetron, methylprednisolone and lorazepam combination in patients treated by a moderate emetic treatment and uncontrolled by a previous antiemetic combination]. *Bull Cancer* 2000; 87:491.



17. Sigsgaard T, Herrstedt J, Christensen P, et al. Antiemetic efficacy of combination therapy with granisetron plus prednisolone plus the dopamine D2 antagonist metopimazine during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy in patient's refractory to previous antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 2000; 8:233.
18. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009464.
19. de Jong FA, Engels FK, Mathijssen RH, et al. Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? *J Clin Oncol* 2005; 23:2886.
20. Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med* 1988; 88:525.
21. Bowles DW, O'Bryant CL, Camidge DR, Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83:1.
22. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4:1729.
23. NCCN NCCN Guidelines Version 1.2020 Antiemesis Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf. Acesso em março de 2019
24. MacDonald E, Farrah K. Medical Cannabis Use in Palliative Care: Review of Clinical Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 29. Disponível de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551867/>
25. Hill KP Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015 Jun;313 (24): 2474-83.



26. Swarm, R. A., Paice, J. A., Anghelescu, D. L., Are, M., Bruce, J., Buga, S., Chwistek, M., Cleeland, C., Craig, D., Gafford, E., Greenlee, H., Hansen, E., Kamal, A. H., Kamdar, M. M., LeGrand, S., Mackey, S., McDowell, M., Moryl, N., Nabell, L. M., Nesbit, S., , O'Connor, N., Rabow, M. W., Rickerson, E., Shatsky, R., Sindt, J., Urba, S. G., Youngwerth, J. M., Hammond, L. J., & Gurski, L. A. (2019). Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 17(8), 977-1007. Retrieved Mar 8, 2020, from <https://jncn.org/view/journals/jncn/17/8/article-p977.xml>
27. Hoch E, Niemann D, von Keller R, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review [published correction appears in Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Apr 5;]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019;269(1):87–105. doi:10.1007/s00406-019-00984-4
28. Staples H, Adcock L. Cannabinoids for Behavioural Symptoms in Adults with Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526373/>
29. Crawley A, Lebras M, Regier L, Jensen B. Cannabinoids: Comparison chart. Saskatoon (SK): RxFiles Academic Detailing; 2019: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Pain-QandA-cannabinoids.pdf>. Acesso em 21 de janeiro de 2020.
30. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, et al. A marijuana-drug interaction primer: Precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. Pharmacol Ther. 2019; 201:25-38.

ANCP - Academia Nacional de Cuidados Paliativos
Rua Artur de Azevedo, 289 Sala 3 - Cerqueira Cesar
São Paulo, SP - CEP-05404-010

Fones: +55 11 3087-3403 | +55 11 93146-5291
contato@paliativo.org.br - www.paliativo.org.br

