

# O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com *Cannabis*?

Osmar Clayton Person<sup>I</sup>, Maria Eduarda dos Santos Puga<sup>II</sup>, Álvaro Nagib Atallah<sup>III</sup>

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, Brasil

## RESUMO

**Contexto:** A *Cannabis sativa* é uma planta popularmente conhecida como maconha e que há alguns anos é alvo de polêmica, dado seu potencial medicinal e também os efeitos entorpecentes que a qualificam como droga ilícita. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar as revisões sistemáticas desenvolvidas pela Cochrane, no que concerne à eficácia dos princípios ativos da *Cannabis* para tratamento de doenças. **Métodos:** Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca por revisões sistemáticas na Cochrane Library database. Foram utilizados os termos MeSH Cannabis e Cannabidiol. Os critérios de inclusão envolveram pacientes tratados com derivados de *Cannabis* para qualquer doença. **Resultados:** A estratégia de busca recuperou sete revisões sistemáticas Cochrane, relacionadas ao tratamento de colite ulcerativa, doença de Crohn, epilepsia, dor crônica neuropática, morbimortalidade associada ao HIV, dor em artrite reumatoide e ataxia em esclerose múltipla, totalizando 2.561 pacientes avaliados. **Discussão:** há carência de evidências até o momento que permitam afirmar a efetividade de *Cannabis* no tratamento das condições clínicas avaliadas. Para a dor crônica neuropática, a evidência de melhora é baixa. Os estudos realizados até o momento, com nível baixo de evidência, não demonstraram efeitos adversos graves. **Conclusão:** Não há evidências de efetividade dos princípios ativos da *Cannabis* em estudos realizados até o momento e compilados em revisões sistemáticas Cochrane.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prática clínica baseada em evidências, revisão sistemática, terapêutica, cannabis, canabidiol

## INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa*, comumente conhecida como maconha, contém mais de 500 compostos químicos, e novos componentes continuam a ser descobertos.<sup>1</sup> Aqueles que são únicos para a planta *Cannabis* são chamados de canabinoides. O principal componente ativo da maconha é o canabinoide 9-tetra-hidrocanabinol (THC). O dronabinol é um isômero puro de THC, que é o principal isômero da *Cannabis*.<sup>2</sup>

Após a identificação do delta 9-tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), na década de 60, e com a posterior clonagem do receptor canabinoide CB1 e consequente descoberta do sistema endocanabinoide, na década de 90, um volume crescente de pesquisas tem emergido focalizando o papel desse sistema em transtornos psiquiátricos, tais como esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar (TAB), depressão maior e ansiedade, entre outros.<sup>3,4</sup>

A maconha é a droga ilícita mais comum no mundo e a procura por tratamento pelos seus consumidores tem aumentado

<sup>I</sup>Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor Titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA).

<sup>II</sup>Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Informação pelo Centro Cochrane do Brasil.

<sup>III</sup>Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Álvaro Nagib Atallah

Rua Pedro Toledo, 598

Tel. (11) 5571-4721 — E-mail: atallahmbe@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 30 de outubro de 2019. Última modificação: 9 de dezembro de 2019. Aceite: 10 de dezembro de 2019.

na maioria das regiões do mundo. Atualmente não há medicamentos específicos para o tratamento do consumo de maconha.<sup>5</sup>

As intervenções terapêuticas com *Cannabis*, THC ou canabinoides sintéticos (que devem incluir canabinol, ou outros agentes como o canabidiol), por via oral ou por inalação, têm sido consideradas opções para o tratamento de algumas doenças.<sup>5</sup> A literatura descreve que o canabidiol pode prevenir crises convulsivas.<sup>5,6</sup> Há evidências na literatura animal de que o THC possui propriedades anticonvulsivas fracas.<sup>7</sup> Ele se liga ao receptor CB-1, encontrado no encéfalo, bem como na periferia.<sup>8,9,10</sup> A *Cannabis* é usada desde o século XIX em pacientes com epilepsia. Foi descrito um paciente daquela época cujas crises cessaram quando a *Cannabis* foi ministrada, recidivando, entretanto, quando seu uso foi interrompido.<sup>11,12</sup> Há outros relatos de sua eficácia em humanos.<sup>5</sup>

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências das revisões sistemáticas da Cochrane referentes à eficácia dos princípios ativos da *Cannabis* para intervenções clínicas em humanos.

## MÉTODOS

### Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library.

### Critérios de inclusão

#### *Tipos de participantes*

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados com intervenções de *Cannabis* para tratamento de qualquer doença ou condição em humanos e que constam na Cochrane Library.

#### *Tipos de intervenções*

As intervenções consideradas para esta síntese de evidências foram: procedimentos terapêuticos envolvendo *Cannabis* e seus derivados em comparação com placebo ou outro medicamento.

#### *Tipos de resultados*

Foram considerados quaisquer resultados (melhora clínica, melhora na qualidade de vida, eventos adversos, dependência à droga etc.) encontrados nos estudos.

### *Processo de busca e seleção de estudos*

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 7 de outubro de 2019, utilizando a terminologia oficial do MeSH - Medical Subject Headings e da Cochrane Library (via Wiley). A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**. As análises dos estudos, bem como a extração dos dados foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, formato de risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (MD) ou diferença média padronizada (SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou, em outubro de 2019, um total de 381 citações na Cochrane, sendo 374 ensaios clínicos e 7 revisões sistemáticas. Todas as revisões sistemáticas foram incluídas neste estudo.

As revisões são apresentadas sequencialmente, de acordo com o escopo do objetivo.

### *Dor crônica*

O estudo de Mücke e cols.<sup>13</sup> foi realizado na Alemanha e teve como objetivo avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança dos medicamentos à base de *Cannabis*, comparados com placebo ou drogas convencionais, para dor crônica neuropática em adultos. Foram incluídos nessa revisão sistemática 16 estudos primários, totalizando 1.750 participantes.

A intervenção envolveu a utilização de *spray* oromucoso com uma combinação derivada de plantas de

**Tabela 1.** Estratégia de busca

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Cannabidiol] this term only	106
#2	MeSH descriptor: [Cannabis] this term only	293
#3	#1 OR #2	381
#3	#1 OR #2	381

tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), em 10 estudos, canabinoide sintético (*spray*) que imita THC (nabilona), em 2 estudos, *Cannabis* de ervas inaladas (2 estudos) e THC derivado de plantas (dronabinol), em 2 estudos. Os controles foram estabelecidos com placebo (15 estudos) e com o analgésico di-hidrocodeína (1 estudo). A duração do tratamento variou de 2 a 26 semanas.

Os desfechos primários de análise envolveram a resposta clínica ao tratamento, o alívio da dor relatado pelo participante de 50% ou mais, a impressão global de mudança (melhora) do paciente e a ocorrência de eventos adversos, incluindo os graves, tolerabilidade e segurança. Como desfechos secundários de análise, foram avaliados o alívio da intensidade média da dor, a melhora na qualidade de vida, alterações do sono, ocorrência de fadiga e sofrimento psicológico.

Houve melhora de 50% ou mais do alívio da dor em comparação com o placebo (21% *versus* 17%), com diferença de risco (DR) de 0,05 (95% IC 0,00 a 0,09); número necessário para tratar e beneficiar (NNTB) de 20 (95% IC 11 a 100); com 1.001 participantes em 8 estudos. A qualidade da evidência foi considerada baixa.

Considerando a impressão global de mudança do paciente tratado com *Cannabis*, o resultado foi 26% *versus* 21% no grupo controle; DR 0,09 (IC 95% 0,01 a 0,17); NNTB 11 (95% IC 6 a 100); 1.092 participantes, 6 estudos). Qualidade da evidência: baixa.

Mais participantes se retiraram dos estudos devido a eventos adversos com medicamentos à base de *Cannabis* (10% dos participantes) que com placebo (5% dos participantes); DR 0,04 (95% IC 0,02 a 0,07); NNTB 25 (IC 95% 16 a 50); 1848 participantes, 13 estudos. Qualidade da evidência: moderada.

Entretanto, não houve evidências suficientes para determinar se os medicamentos à base de *Cannabis* aumentam a frequência de eventos adversos graves em comparação com o placebo (RD 0,01 (IC 95% -0,01 a 0,03); 1876 participantes, 13 estudos. Qualidade da evidência: moderada.

Os medicamentos à base de *Cannabis* podem aumentar os eventos adversos no sistema nervoso em comparação com o placebo (61% *versus* 29%; RD 0,38 (IC 95% 0,18 a 0,58); número necessário para causar danos (NNTD) 3 (95% IC 2 a 6); 1.304 participantes, nove estudos. Qualidade da evidência: baixa.

Transtornos psiquiátricos ocorreram em 17% dos participantes que usavam medicamentos à base de *Cannabis* e em 5% que usaram placebo (DR 0,10 (95% IC 0,06 a 0,15); NNTD 10 (95% IC 7 a 16); 1.314 participantes, 9 estudos. Não há informações sobre riscos do uso em longo prazo nos estudos analisados. Qualidade da evidência: baixa

Os medicamentos à base de *Cannabis* provavelmente aumentam o número de pessoas que alcançam alívio da dor de 30% ou mais em comparação com o placebo (39% *versus* 33%;

RD 0,09 (IC 95% 0,03 a 0,15); NNTB 11 (IC 95% 7 a 33); 1.586 participantes, 10 estudos. Qualidade da evidência: moderada.

Os autores concluíram que os benefícios potenciais dos medicamentos à base de *Cannabis* na dor crônica neuropática podem ser maiores que eventuais danos. Entretanto, a qualidade das evidências no tocante ao alívio da dor reflete a exclusão de participantes com histórico de abuso de substâncias e outras comorbidades significativas, juntamente com o pequeno tamanho da amostra avaliado.

### Colite ulcerativa

O estudo de Kafil e cols.<sup>14</sup> foi realizado no Canadá e teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança de *Cannabis* e canabidioides no tratamento da colite ulcerativa.

Foram incluídos dois estudos primários que envolveram 92 participantes. O primeiro estudo comparou o uso de canabidiol com placebo (n = 60), durante 10 semanas. Um grupo de pacientes foi tratado com cápsulas contendo 4,7% de THC (50 mg, 2 vezes ao dia, aumentando até 250 mg, se tolerado); outro grupo fez uso de placebo. Os participantes apresentavam colite ulcerativa de grau leve a moderado.

O segundo estudo envolveu 32 pacientes. O grupo tratado usou *Cannabis* e o controle placebo. O tratamento teve duração de oito semanas. A intervenção foi feita com dois cigarros de *Cannabis* por dia, contendo 0,5 g de *Cannabis* (23 mg de THC por dia) *versus* cigarros com placebo, em pacientes que não responderam ao tratamento médico convencional para colite ulcerativa.

Como desfecho primário de análise, avaliou-se a remissão da doença, e os desfechos secundários relacionaram-se a resposta clínica ao tratamento, remissão endoscópica, remissão histológica, melhora na qualidade de vida, mensuração de proteína C reativa (PCR) e calprotectina, melhora dos sintomas e ocorrência de efeitos adversos.

No primeiro estudo, ocorreu remissão clínica em 24% (7/29) no grupo tratado e 26% (8/31) no grupo placebo (risco relativo, RR, 0,94, 95% CI 0,39 a 2,25). Qualidade da evidência: baixa. Quanto à resposta clínica ao tratamento (algum grau de mudança), houve 31% (9/29) no grupo tratado e 22% (7/31) no grupo placebo (RR 1,37, 95% CI 0,59 a 3,21). Qualidade da evidência: baixa.

Os níveis de PCR apresentaram média de 9.428 mg/L no grupo tratado e 7.638 mg/L no grupo controle (MD 1,79, 95% CI -5,67 a 9,25). Qualidade da evidência: moderada.

A análise pela escala IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) demonstrou que pode haver melhora na qualidade de vida (MD 17,4, 95% CI -3,45 a 38,25). Qualidade da evidência: moderada.

Houve ocorrência de eventos adversos, mas em geral leves a moderados; todavia mais frequentes no grupo tratado:

100% (29/29) contra 77% (24/31) no controle (RR 1.28, 95% CI 1.05 a 1.56). Qualidade da evidência: moderada.

No segundo estudo, os níveis de PCR foram similares entre os grupos após o tratamento (MD -0.30, 95% CI -1.35 a 0.75). Qualidade da evidência: moderada.

Os níveis de calprotectina fecal no grupo tratado foram 115 mg/dl e 229 mg/dl no grupo controle (MD -114.00, 95% CI -246.01 a 18.01). Qualidade da evidência: baixa.

Não foram observados efeitos adversos sérios. Não foram descritos resultados para remissão clínica, resposta clínica e qualidade de vida.

Concluiu-se que a eficácia de *Cannabis* e canabidioides para tratamento da colite ulcerativa é incerta. Não há evidência de que seu uso impeça a progressão ou promova e remissão da doença e sugere-se a realização de novos estudos com uso de diferentes dosagens e vias de administração e acompanhamento de longo prazo para constatação em definitivo.

## Doença de Crohn

O estudo de Kafil e cols.<sup>15</sup> foi realizado no Canadá e objetivou avaliar a eficácia e a segurança de *Cannabis* e canabidioides para indução e manutenção da remissão da doença de Crohn.

Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, totalizando 93 participantes. O primeiro estudo teve como intervenção o uso de cigarros de *Cannabis* contendo 115 mg de THC comparado com cigarros com placebo (n = 21), com duração de tratamento de oito semanas.

O segundo estudo comparou o uso de óleo de *Cannabis* (5% de canabidiol) ao óleo com placebo (n = 22). A duração do tratamento foi de oito semanas.

Outro estudo envolveu o tratamento de um grupo de pacientes com óleo de *Cannabis* (15% de canabidiol e 4% de THC) e outro grupo tratado com óleo com placebo (n = 50). A duração da intervenção foi oito semanas.

O desfecho primário de análise foi a remissão e melhora clínica da doença. Os desfechos secundários envolveram a resposta clínica ao tratamento, a remissão endoscópica, a remissão histológica, a melhora na qualidade de vida, a mensuração de PCR e calprotectina, a melhora dos sintomas e a ocorrência de efeitos adversos, incluindo indução de dependência.

No primeiro estudo, no que tange a remissão clínica da doença, 45% (5/11) do grupo *Cannabis* alcançaram êxito em comparação com 10% (1/10) do grupo placebo (RR 4,55, 95% CI 0,63 a 32,56). Qualidade da evidência: muito baixa.

Para a taxa de resposta clínica ao tratamento, 90% (10/11) do grupo *Cannabis* alcançaram resposta clínica em comparação com 40% (4/10) do grupo placebo (RR 2,27, 95% IC 1,04 a 4,97). Qualidade da evidência: muito baixa.

Os eventos adversos em geral foram de natureza leve, mais frequentes no grupo tratado (RR 4,09, 95% IC 1,15 a 14,57). Qualidade da evidência: muito baixa. Não foram relatados efeitos adversos graves.

No segundo estudo incluído, houve remissão clínica em 40% (4/10) dos participantes do grupo tratado e 33% (3/9) do grupo controle (RR 1,20, 95% IC 0,36 a 3,97). Qualidade da evidência: muito baixa.

Quanto aos eventos adversos, 10% (1/10) dos participantes do grupo de óleo de *Cannabis* tiveram um evento adverso grave em comparação com 11% (1/9) dos participantes do placebo (RR 0,90, 95% IC 0,07 a 12,38). Qualidade da evidência: muito baixa.

Não houve abordagem do estudo para resposta clínica, PCR, qualidade de vida ou abstinência como evento adverso.

O terceiro estudo incluído destacou que o índice de remissão da doença teve pontuação média de 118,6 no grupo tratado em comparação com 212,6 no grupo controle (MD -94,00, 95% IC -148,86 a -39,14). Qualidade da evidência: baixa.

O escore médio de qualidade de vida foi de 96,3 no grupo tratado e de 79,9 no grupo placebo (MD 16,40, 95% IC 5,72 a 27,08). Qualidade de evidência: baixa.

O estudo não relatou remissão clínica, resposta clínica, PCR ou eventos adversos

No contexto do exposto, os efeitos da *Cannabis* e do óleo de *Cannabis* na doença de Crohn são incertos. Não há evidências que permitam concluir sobre a eficácia e segurança de *Cannabis* e óleo de *Cannabis* para essa finalidade, e estudos adicionais com maior número de participantes são necessários para avaliar os possíveis benefícios e malefícios da *Cannabis* nessa doença. Recomenda-se também que estudos futuros devem avaliar os efeitos da *Cannabis* em pessoas com doença de Crohn ativa e inativa.

## Epilepsia

O estudo de Gloss e cols.<sup>16</sup> foi realizado nos Estados Unidos da América e teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos canabinoides quando usados como monoterapia, ou no tratamento complementar em pessoas com epilepsia.

Foram incluídos quatro ensaios clínicos com um total de 48 participantes. As intervenções envolveram:

1. grupo tratado com 200 g a 300 g de canabidiol por dia em comparação com placebo (duração do tratamento de 4,5 meses);
2. grupo tratado com óleo e canabidiol (100 mg), ou óleo placebo (duração do tratamento: uma semana) e, sequencialmente, aos pacientes do grupo tratado foram ministrados 300 mg de canabidiol por uma semana e, nas duas semanas subsequentes, os pacientes do grupo tratado receberam 200 mg de canabidiol por dia (tempo de tratamento: um mês);

3. grupo tratado recebeu cápsulas com 200 mg de canabidiol por três meses; o controle recebeu placebo;
4. grupo tratado recebeu cápsulas com 300 mg de canabidiol por seis meses (estudo *crossover*) e o controle recebeu placebo.

O desfecho primário de análise foi a redução das crises convulsivas. Os desfechos secundários abrangeram a melhora clínica, a ocorrência de eventos adversos e a melhora na qualidade de vida.

Em todos os quatro estudos, foi avaliado apenas como desfecho secundário a ocorrência de eventos adversos, que não foi reportado em nenhum paciente.

Todos os estudos foram qualificados como de baixa qualidade.

Não é possível concluir com confiança sobre a eficácia dos canabidioides no tratamento da epilepsia. A administração de 200 mg a 300 mg de canabidiol para epilepsia por curto período e em estudos com pequena amostragem não mostrou eventos adversos graves, mas não há evidências de eficácia para tratamento da epilepsia com canabidioides por longo prazo.

### Artrite reumatoide

O estudo de Richards e cols.<sup>17</sup> foi realizado na Austrália e teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos neuro-moduladores no tratamento da dor em pacientes com artrite reumatoide, incluindo canabinoides.

Foi incluído um estudo que avaliou 58 participantes.

A intervenção envolveu o uso de *Cannabis* versus placebo para dor em oromucosa (Sativex, 2,7 mg de tetra-hidrocannabinol (THC) e 2,5 mg de canabidiol) versus placebo. A duração do tratamento foi de três semanas.

Os desfechos primários de análise envolveram a eficácia e a ocorrência de eventos adversos. Como desfechos secundários, a análise propôs avaliar o alívio/melhora da dor, a impressão global de alteração clínica, a ocorrência de eventos adversos graves, a alteração funcional, a qualidade de vida, a alteração do sono e a depressão.

Como resultado, para melhora clínica, houve diferença pequena e significativa a favor da *Cannabis* (MD -0,72, IC 95% -1,31 a -0,13), mas o estudo é de baixa qualidade e pequena amostragem. Qualidade da evidência: baixa.

A ocorrência de eventos adversos foi significativamente maior no grupo *Cannabis* (RR 1,82, IC 95% 1,10 a 3,00; NNTH 3, IC 95% 3 a 13), mas de grau leve, sendo tontura (26%), boca seca (13%) e tontura (10%). Qualidade da evidência: baixa.

Há poucas evidências de que *Cannabis* em oromucosa seja melhor que placebo na redução de dor em pacientes com artrite reumatoide.

### Infecção por vírus da imunodeficiência humana

O estudo de Lutge e cols.<sup>18</sup> foi realizado na África do Sul e teve como objetivo avaliar se a *Cannabis*, em sua forma natural ou produzida artificialmente, fumada ou ingerida, reduz a morbidade ou a mortalidade em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Foram incluídos sete estudos com um total de 330 participantes. As intervenções foram heterogêneas entre os estudos, sendo utilizado: 3,95% de cigarro de *Cannabis* (THC) ou 2,5 mg de dronabinol ou cápsula de placebo (três vezes ao dia), ou cigarros de placebo e *Cannabis*, 3,56% de delta-9-THC, ou cápsulas com 2,5 mg de dronabinol versus placebo, ou cigarros de *Cannabis* com 1% a 8% de concentração de delta-9-THC por peso versus placebo, ou dronabinol de doses variadas (0, 10 mg, 20 mg e 30 mg) e *Cannabis* (0,0%, 1,8%, 2,9% e 3,9% delta-9-THC) versus placebo, ou dronabinol de doses variadas (0, 5 mg e 10 mg) e *Cannabis* (0,0%, 2,0% e 3,9% delta-9-THC) versus placebo, ou dronabinol e *Cannabis* 5 mg versus placebo. A duração do tratamento variou de 21 a 84 dias.

Os desfechos primários de análise envolveram mortalidade e morbidade. Os desfechos secundários relacionaram-se à melhora de apetite, náusea, humor, dor, qualidade de vida, índices de carga viral, função cognitiva, função respiratória, efeito farmacocinético dos antirretrovirais e desenvolvimento de dependência.

A redução de morbimortalidade foi avaliada em um estudo (n = 139/88 analisados), realizado no período anterior ao acesso ao antirretroviral. Os pacientes tratados com dronabinol tinham duas vezes mais chances de ganhar 2 kg ou mais em peso corporal (RR 2,09, (95% IC 0,72 - 6,06). Qualidade da evidência: muito baixa.

A mudança de humor foi avaliada em um estudo (n = 139); RR = 4,93, (95% IC 0,56 a 43,30). Qualidade da evidência: muito baixa.

A redução na ocorrência de náuseas e vômitos foi avaliada em um estudo (n = 139); RR = 6,10, (95% IC 1,69 a 22,01). Qualidade da evidência: muito baixa.

O ganho de peso foi avaliado em um estudo (n = 88); RR = 2,40, (95% IC 0,70 a 8,23). Qualidade da evidência: muito baixa.

Não há evidência da eficácia e segurança de *Cannabis* e canabinoides na redução de morbidade e mortalidade associada à infecção por HIV. Os estudos realizados foram de curta duração, com amostra pequena e concentraram-se em medidas de eficácia a curto prazo. Dados de longo prazo, mostrando um efeito sustentado na morbidade e mortalidade e segurança relacionados à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), em pacientes sob terapia antirretroviral eficaz, ainda não foram apresentados na literatura.

## Esclerose múltipla

O estudo de Mills e cols.<sup>19</sup> foi realizado na Inglaterra e teve como objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para ataxia em pacientes com esclerose múltipla.

Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, totalizando 190 participantes.

Os pacientes foram alocados em grupo tratado e grupo controle. Os grupos foram tratados com extrato de dronabinol versus *Cannabis* versus placebo (4 semanas cada). Como padronização, foi utilizado Sativex sublingual versus placebo (10 semanas) e *Cannabis* oral versus placebo (2 semanas).

Os desfechos de análise foram: análise do índice de tremor, acelerometria (escala de ataxia), tração em espiral, toque com os dedos, 9 HPT (Nine-Hole Peg Test, Teste dos Nove Pinos nos Buracos), teste de equilíbrio de Berg e avaliação de tolerabilidade.

Em todos os três estudos avaliados, as análises não mostraram melhora dos tremores. Foram identificados eventos adversos de natureza leve, como tonturas, intoxicação e sonolência. Portanto, não há evidências de que o tratamento com *Cannabis* seja eficaz para ataxia em pacientes com esclerose múltipla.

## DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas realizadas não demonstram efetividade de *Cannabis* e seus derivados para colite ulcerativa, doença de Crohn, epilepsia, dor associada à artrite reumatoide, morbimortalidade associada à infecção por HIV e ataxia relacionada à esclerose múltipla. Para essas condições, os ensaios clínicos realizados até o momento foram de pequeno porte, com amostragem reduzida, o que não permite elencar

bom nível de evidência relativo às questões envolvidas. Os poucos estudos realizados não mostraram efetividade da *Cannabis* no tratamento dessas condições.

No caso de epilepsia, os ensaios clínicos, em grande parte, são antigos e bastante heterogêneos. No que tange a análise de dor crônica neuropática, há baixo nível de evidência e, apesar de o número de estudos realizados e incluídos e a amostragem serem pouco maiores que as demais condições avaliadas, os controles são diversos e a parametrização dos critérios para caracterizar melhora do sintoma dor carece de melhor padronização.

Quanto à ocorrência de eventos adversos, nos poucos estudos realizados, eventos adversos graves foram raros; entretanto, eventos de natureza leve, como vômitos, náuseas e irritação foram mais frequentes.

Fica clara a necessidade de realização de novos ensaios clínicos para investigação da possível efetividade da *Cannabis* no tratamento das condições e doenças por estudo avaliadas, sugerindo-se que novos estudos sejam conduzidos com boa amostragem e o máximo rigor metodológico.

## CONCLUSÃO

Não há evidência científica da efetividade de *Cannabis* para tratamento de colite ulcerativa, doença de Crohn, epilepsia, redução de morbimortalidade na infecção por HIV, dor na artrite reumatoide e ataxia associada à esclerose múltipla. Para dor crônica neuropática, *Cannabis* pode melhorar o sintoma, mas a evidência é baixa, diante da amostragem pequena nos estudos. A literatura, em nível limitado de evidência, não demonstra efeitos adversos graves ao seu uso. Ressalta-se a necessidade de realização de novos ensaios clínicos de qualidade para elucidação das questões.

## REFERÊNCIAS

1. Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, et al. Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *J Nat Prod*. 2009;72(5):906-11. PMID: 19344127; doi: 10.1021/np900067k.
2. Mechoulam R, Shani A, Ederly H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970;169(3945):611-2. PMID: 4987683; doi: 10.1126/science.169.3945.611.
3. Mechoulam R. Marihuana chemistry. *Science*. 1970;168(3936):1159-66. PMID: 4910003; doi: 10.1126/science.168.3936.1159.
4. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1678-92. PMID: 17712814; doi: 10.1002/cbdv.200790147.
5. Mechoulam R. Conversation with Raphael Mechoulam. *Addiction*. 2007;102(6):887-93. PMID: 17523982; doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01795.x.
6. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-58. PMID: 15464149; doi: 10.1016/j.neuropharm.2004.07.030.
7. Razdan RK, Howes JF. Drugs related to tetrahydrocannabinol. *Med Res Rev*. 1983;3(2):119-46. PMID: 6134882; doi: 10.1002/med.2610030203.
8. Matsuda LA, Bonner TI, Lolait SJ. Cannabinoid receptors: which cells, where, how, and why? *NIDA Res Monogr*. 1992;126:48-56. PMID: 1491718.

9. Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:179-200. PMID: 9597153; doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.179.
10. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61-5. PMID: 7689702; doi: 10.1038/365061a0.
11. Gowers WR. On Paralytic Chorea. *Br Med J.* 1881;1(1060):636-7. PMID: 20749853; doi: 10.1136/bmj.1.1060.636.
12. Gowers WR. Optic Neuritis in Chlorosis. *Br Med J.* 1881;1(1064):796-7. PMID: 20749872; doi: 10.1136/bmj.1.1064.796.
13. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD012182. PMID: 29513392; doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
14. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012954. PMID: 30406638; doi: 10.1002/14651858.CD012954.pub2.
15. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012853. PMID: 30407616; doi: 10.1002/14651858.CD012853.pub2.
16. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009270. PMID: 24595491; doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.
17. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008921. PMID: 22258992; doi: 10.1002/14651858.CD008921.pub2.
18. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD005175. PMID: 23633327; doi: 10.1002/14651858.CD005175.pub3.
19. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005029. PMID: 17253537; doi: 10.1002/14651858.CD005029.pub2.