

LIGA NORTE RIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER
INSTITUTO DE ENSINO, PESQUISA E INOVAÇÃO
RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA CLÍNICA

GESSYCA MARTINS DE SÁ TORRES
KLEYTON SANTOS MEDEIROS
DANIELLI DE ALMEIDA MATIAS
PEDRO HORTÊNCIO SABOIA DA ESCOSSIA MELO
TIAGO RODRIGUES DA FONSECA
LAÍS HELENA SILVA DE SOUZA
MENILLA MARIA ALVES DE MELO

**IPElife: USO DE EXTRATO DE *CANNABIS SATIVA* NO MANEJO DA DOR E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO
LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO: PROTOCOLO DE UM
ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR
PLACEBO**

NATAL/RN

2023

GESSYCA MARTINS DE SÁ TORRES
KLEYTON SANTOS MEDEIROS
DANIELLI DE ALMEIDA MATIAS
PEDRO HORTÊNCIO SABOIA DA ESCOSSIA MELO
TIAGO RODRIGUES DA FONSECA
LAÍS HELENA SILVA DE SOUZA
MENILLA MARIA ALVES DE MELO

**IPElife: USO DE EXTRATO DE *CANNABIS SATIVA* NO MANEJO DA DOR E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO
LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO: PROTOCOLO DE UM
ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR
PLACEBO**

Projeto de Pesquisa apresentada à
Comissão de Pesquisa e Extensão
(ComPEX) e no Comitê de Ética em
Pesquisa para análise da execução do
estudo na Liga Contra o Câncer.

Orientadora: Danielli de Almeida Matias

NATAL/RN

2023

RESUMO

Introdução: A dor é um dos sintomas mais comuns e problemáticos relatados por pacientes com câncer. O manejo da dor desses pacientes frequentemente requer intervenções multidisciplinares, incluindo suporte convencional e cuidados paliativos especializados. Diante deste cenário complexo, o Canabidiol (CBD) foi identificado como uma possível terapia adjuvante para o controle dos sintomas na dor oncológica e qualidade de vida. **Métodos e Análises:** Será realizado um ensaio clínico randomizado e controlado duplo-cego, comparando os efeitos do canabidiol na qualidade de vida e no controle da dor em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático. **Ética e divulgação:** Devido à natureza do estudo, obtivemos será necessário a aprovação do Comitê de Ética. Todos os participantes deverão assinar um formulário de consentimento informado antes da randomização. Os resultados deste estudo serão publicados em periódicos revisados por pares. Os dados coletados também estarão disponíveis em um repositório público de dados. **Resultados esperados:** portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de vida e o controle da dor com Canabidiol em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático.

Palavras-chaves: câncer de pulmão; cannabis; maconha medicinal; dor; qualidade de vida.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 JUSTIFICATIVA	6
1.2 OBJETIVOS	6
1.2.1 Objetivo geral	6
1.2.2 Objetivos específicos.....	7
2 METODOLOGIA	8
3 RISCOS E BENEFÍCIOS	19
3 ASPECTOS ÉTICOS	21
4 RESULTADOS ESPERADOS	21
5 CRONOGRAMA.....	22
6 ORÇAMENTO	23
REFERÊNCIAS.....	

1 INTRODUÇÃO

A dor é um dos sintomas mais comuns e problemáticos relatados por pacientes com câncer. Estima-se uma incidência de 50,7% para todos os estágios do câncer e 66,4% para os estágios avançados (van den Beuken-van Everdingen et al., 2016).

Além disso, outros estudos (Marieke et al., 2016; Goodwin et al., 2014) apontam que no momento do diagnóstico de câncer, aproximadamente, um terço dos pacientes apresenta dor, mais de 50% sentem em algum período da doença, podendo chegar a quase 70% nos casos avançados.

Além do medo de morrer, é considerado o problema mais temido dos pacientes com câncer e interfere em aspectos significativos de suas vidas, incluindo atividades básicas de vida diária, aumento de dependência, interações sociais, estado psicológico e emocional, qualidade do sono e função cognitiva (Rodriguez et al., 2019).

Devido à etiologia multifatorial, o manejo da dor desses pacientes frequentemente requer intervenções multidisciplinares, incluindo suporte convencional e cuidados paliativos especializados (Yang et al., 2021). Além do mais, menos da metade dos que sofrem se queixam ao médico, algumas vezes por medo de que possa prejudicar o tratamento oncológico ou até mesmo por acreditar ser um processo natural da doença (Anderson et al, 2002).

A dor oncológica pode ter diversas etiologias e o diagnóstico é essencial para o tratamento efetivo. Inclusive, pode ser originada nos procedimentos diagnósticos ou de tratamentos do câncer, como, nas cirurgias ou punções, nas complicações da quimioterapia, como mucosites, neuropatias e infecções oportunistas dolorosas (Swarm et al., 2019; Cherny et al., 2021).

A dor relacionada ao câncer pode ser amplamente caracterizada agudas ou crônicas. A aguda, geralmente, acompanha as intervenções diagnósticas ou terapêuticas, relacionadas à própria malignidade. A crônica, geralmente, está relacionada à própria neoplasia (Swarm et al., 2019; Cherny et al., 2021).

A avaliação e classificação da dor oncológica são os primeiros passos de qualquer estratégia para o manejo clínico. Assim, diferentes sistemas clínicos para avaliação e classificação dor oncológica são utilizados no dia a dia. E, a medição da intensidade da dor é necessária para documentar e avaliar o resultado de tratamentos instituído (Caraceni, 2001; Caraceni, Shkodra, 2019).

O tratamento da dor oncológica deve ser multimodal, abrangendo o não farmacológico e o farmacológico. Os degraus analgésicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), implantados em 1986, norteia, porém não atua como único protocolo seguro para o manejo da dor oncológica (WHO, 2019). Devem ser

avaliadas, medidas, como radioterapia antiálgica e manejo da doença de base para melhor controle. A terapia farmacológica deve ser iniciada conforme intensidade da dor (Fallon et al, 2006).

Percebe-se o desafio que é tratar a dor desses indivíduos, transitando em aplicação adequada de escalas de avaliação, fisiopatologia, métodos intervencionistas e o caráter multifatorial da dor, sendo necessário entender os aspectos mais subjetivos, como a capacidade de acolher o paciente e de formar vínculos (Fallon et al, 2006).

Diante deste cenário complexo, o Canabidiol (CBD) (Almong et al., 2019; Grimisson et al., 2020) foi identificada como uma possível terapia adjuvante para o controle dos sintomas na dor oncológica e qualidade de vida, e atualmente há poucos ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo cego focado apenas na evidência do CBD na dor oncológica e qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático.

1.1 JUSTIFICATIVA

Considerando a alta prevalência de dor em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático e o prejuízo na qualidade de vida destes pacientes, muitos estudos com ênfase em terapias complementares e alternativas têm sido desenvolvido para o controle da dor e melhora da qualidade de vida destes. No nosso cenário, esta prevalência também é observada, ou seja, muitos dos nossos pacientes por possuírem metástase óssea perdem, substancialmente, qualidade de vida. Por isso, é indispensável desenvolver pesquisas com foco no manejo da dor e qualidade de vida.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

- Avaliar o controle da dor em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático em uso de extrato de *cannabis sativa*;

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático em uso de extrato de *cannabis sativa*;
- Avaliar aderência ao extrato de *cannabis sativa* no controle da dor;

2 METODOLOGIA

Este estudo será registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Liga Contra o Câncer. Este protocolo de pesquisa seguirá os Itens de Protocolo Padrão para Estudos Randomizados (SPIRIT) e os Padrões Consolidados de Relatórios de Estudos Clínicos (CONSORT).

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um protocolo randomizado, prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, fase III utilizando CBD no controle da dor em pacientes câncer de pulmão localmente avançado ou metastático.

2.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O tratamento será realizado em um centro de referência no atendimento oncológico no Brasil. O recrutamento dos participantes será iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes que atenderem aos critérios de elegibilidade farão parte da pesquisa. Os pacientes que não atendem aos critérios inclusão são excluídos antes da randomização.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de Inclusão

O estudo incluirá pacientes que atenderem aos seguintes critérios:

1. Características dos pacientes:

- Idade ≥ 18 anos no momento da entrada no estudo;
- Pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático confirmado por anatomopatológico;
- Capaz de fornecer o consentimento livre e esclarecido assinado, o que inclui conformidade com as exigências e restrições listadas no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e neste protocolo;

- O paciente está disposto e é capaz de apresentar conformidade com o protocolo pela duração do estudo, inclusive ser submetido ao tratamento e às visitas e aos exames programados, incluindo o acompanhamento;
- Capacidade funcional de 0,1 ou 2 pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste].
- Função normal adequada do órgão ou da medula, conforme definido abaixo:
- Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL
- Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) > 1500 por mm^3
- Contagem de plaquetas ≥ 100.000 por mm^3
- AST (TGO)/ALT (TGP) $\leq 2,5$ x limite superior do normal institucional
- Evidência de status pós-menopausa ou teste de gravidez negativo pela urina ou pelo sangue para pacientes do sexo feminino na pré-menopausa antes do início do tratamento. As mulheres serão consideradas na pós menopausa se apresentaram amenorreia por 12 meses sem causa médica alternativa.

Critérios de Exclusão

Características da Doença

- Câncer de pulmão com doença localizada ou em adjuvância pós cirurgia;

Características dos pacientes

- Pacientes do sexo feminino que estiverem grávidas ou amamentando ou pacientes do sexo masculino ou feminino de potencial reprodutivo que não estão dispostos a utilizar métodos contraceptivos;
- Alergia ou hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos medicamentos em estudo ou a qualquer um dos excipientes do medicamento em estudo;
- Pacientes que não tenham condições de receber medicamentos orais;

Tratamentos anteriores / concomitantes

- Participação em outro estudo clínico com um produto em investigação com atividade antineoplásica durante as últimas 3 semanas antes do início do tratamento;
- Inclusão concomitante em outro estudo clínico, a menos que seja um estudo clínico observacional (não interventivo) ou durante o período de acompanhamento de um estudo interventivo.

O Grupo Controle (GC) será composto por 16 pacientes alocados de forma aleatória simples com indicação clínica de controle de dor. Esses pacientes receberão o cuidado padrão já adotado pelo serviço (opioides orais), associado ao placebo.

O Grupo Experimental (GE), por sua vez, será composto por 16 pacientes alocados neste grupo de forma aleatória simples, que garantirá os mesmos cuidados do grupo citado anteriormente (opioides orais), além do uso do CBD que iniciará com 03 gotas via oral. Ressalta-se que o uso do CBD será utilizado de forma complementar e não substituirá os cuidados já adotados pelo serviço.

Questionários

Na primeira visita, os pacientes serão submetidos à avaliação clínica, seguindo uma ficha estruturada e especialmente delineada para pacientes portadores de neoplasia de pulmão localmente avançado ou metastático, e responderão ao MiniExame do Estado Mental (MEEM). As variáveis independentes coletadas serão gênero (masculino e feminino), idade (anos), tempo de diagnóstico, estado civil, profissão, escolaridade, classificação socioeconômica e fatores de risco (alcoolismo, tabagismo e histórico familiar).

Além disso, serão coletados dados clínicos, tais como tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma espinocelular, carcinoma de pequenas células), *ECOG Performance Status Scale* e pontuação no MEEM.

Desfechos Primários

O desfecho primário inclui o controle da dor usando a Escala Visual Analógica (EVA) de dor. Esta é constituída por uma linha de 10 cm que tem, em geral, como extremos as frases “ausência de dor e dor insuportável”. Apesar das vantagens já apontadas, idosos, às vezes, sentem dificuldades em utilizá-la devido à abstração necessária para sua compreensão. Nessa população específica, existem instrumentos propostos que usam outros recursos visuais como desenhos representando expressões faciais. Nas situações em que o paciente não conseguir entender a EVA, será utilizado a escala com as faces a propósito de facilitar o entendimento.

Desfechos Secundários

Os desfechos secundários será qualidade de vida avaliada pelos questionários 36-item *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão com 13 itens (QLQ-LC13).

O EORTC QLQ-C30 é um instrumento de QVRS específico para câncer validado internacionalmente e amplamente utilizado. Ele contém cinco escalas de funcionamento (funcionamento físico, social, papel, cognitivo e emocional), oito escalas de sintomas (fadiga, náusea/vômito, dor, dispnéia, distúrbios do sono, perda de apetite, constipação e diarreia), impacto financeiro e avaliação geral da qualidade de vida. Todas as pontuações da escala são convertidas linearmente em uma faixa de 0 a 100. Para as escalas de funcionamento e QV global, pontuações mais altas indicam melhor funcionamento; para as escalas de sintomas, pontuações mais altas indicam maior carga de sintomas. Além disso, o módulo de Qualidade de Vida específico para câncer de pulmão da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (QLQ-LC13) será utilizado para avaliar especificamente a qualidade de vida de pacientes portadores de câncer de pulmão e é o instrumento mais utilizado mundialmente em estudos clínicos. (Franceschini et al., 2010).

Para avaliar a adesão medicamentosa será utilizada a versão do MGT com as seguintes questões: 1) Você às vezes tem dificuldade de lembrar de tomar seu medicamento? 2) Você às vezes não presta atenção na hora de tomar seus remédios? 3) Quando você se sente melhor, às vezes para de tomar a medicação? 4) Às vezes, se você se sente pior depois de tomar a medicação, você para de tomá-la?

A avaliação dos resultados está descrita na tabela 2. Todos os possíveis efeitos adversos serão registrados e qualificados durante o período de tratamento por meio de questionário *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Os eventos adversos serão relatados na seção de resultados do manuscrito e serão discutidos. Quaisquer quebras de confidencialidade, protocolo de estudo ou eventos adversos atribuíveis a este estudo serão relatados aos comitês de ética em pesquisa.

Tabela 1. Mensuração dos Desfechos

Medições dos Resultados	Explicação	Tempos de Avaliação
ECOG Scale	ECOG Performance Status Scale	T1, T2, T3, T4 and T5
MEEM	MiniExame do Estado Mental	T1
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	T2, T3, T4 and T5
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	T1, T2, T3, T4 and T5
LUNG CANCER (UPDATE OF QLQ-LC13)	EORTC quality of life lung cancer metastatic module	T1, T2, T3, T4 and T5
EVA	Visual Analog Pain Scale	T1, T2, T3, T4 and T5
MGT	Morisky-Green Test to evaluate medication adherence	T4

Eventos Adversos

As reações adversas mais comuns são erupção cutânea, perda de peso, hiporexia, diarreia, vômitos, anemia, aumento das transaminases séricas, infecções, sonolência, fadiga, insônia, distúrbio do sono, astenia e/ou febre.

As menos comuns são desconforto abdominal, dor abdominal, gastroenterite, náuseas, plaquetopenia, eosinofilia, agitação, aumento da creatinina sérica, pneumonia, rinorreia, prurido e/ou angioedema.

Essas reações são consideradas efeitos colaterais que podem ocorrer durante o tratamento. Em situações de reações adversas, serão manejados clinicamente por uma equipe especializada e o tratamento poderá ser descontinuado caso a reação seja categorizada como grau III no CTCAE.

Triagem

Os pacientes que atenderem aos critérios de elegibilidade, serão após consulta médica, apresentados a pesquisa e, mediante leitura e aceitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o paciente eleito responderá a uma ficha cadastral contendo dados de identificação do paciente, informações clínicas e demográficas. Ao fim do registro, a equipe da farmácia randomizará o paciente e dispensará o CBD ou placebo com um número correspondente à atribuição efetuada anteriormente.

Administração

No frasco do CBD há um contador de gotas. Assim, o paciente deverá contar a quantidade de gotas a ser administrado conforme a prescrição médica. O CBD e o placebo serão acondicionados na farmácia do centro de pesquisa clínica e será dispensado pelo farmacêutico em horário comercial.

O protocolo de administração do CBD será realizado diretamente pelo paciente de acordo com as datas estabelecidas na Figura 1, a qual foi desenvolvida nos termos do “Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process.” (Bhaskar et al, 2021).

Figura 1 - Descritivo de dosagem

	mg/dia	160,32 mg/mL		Encontro
		gotas/dia	gotas/semana	
5 dias	10	3	15	presencial
5 dias	16	5	25	remoto
5 dias	25	8	40	remoto
5 dias	40	13	65	remoto
5 dias	50	16	80	remoto
5 dias	100	32	160	presencial
4ª semana	100	32	224	remoto
5ª semana	100	32	224	remoto
6ª semana	100	32	224	remoto
7ª semana	100	32	224	presencial
8ª semana	100	32	224	remoto
9ª semana	100	32	224	remoto
10ª semana	100	32	224	remoto
11ª semana	100	32	224	presencial
12ª semana	100	32	224	remoto
13ª semana	100	32	224	remoto
14ª semana	100	32	224	remoto
15ª semana	100	32	224	presencial
16ª semana	100	32	224	Presencial/EOT

Fonte: Criação do autor, 2023.

De acordo com as recomendações do Consenso, o CBD pode ser utilizado para pacientes com dor com três formas de protocolo diferentes. Optou-se por utilizar o Protocolo X, no qual o clínico inicia o paciente em uma variedade predominante de CBD em uma dose de 10 mg/dia de CBD e titula a dose a cada 5 dias até que o paciente atinja seus objetivos, ou até 100 mg/dia.

Acompanhamento

Como é um estudo de intervenção, o paciente será atendido nos consultórios do Centro de Pesquisa Clínica. Assim, o atendimento do paciente será realizado no mesmo momento em que ele virá para o seu tratamento pelo SUS. Isso, não gerará custo com deslocamento ao paciente, uma vez que, o paciente já estará no centro para o seu tratamento quimioterápico pelo SUS, ou seja, a intervenção do protocolo CBD acontecerá no mesmo momento.

Os dados serão registrados durante o período de acompanhamento de acordo com os vários pontos de tempo. Os detalhes são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma de inscrição, intervenções, avaliações e coleta de dados.

Período do Estudo						
	Intervenção				EOT	Seguimento
Tempo	T1	T2	T3	T4	T5	
- Screening	X					
- Elegibilidade	X					
- Consentimento Informado	X					
- Randomização	X					
Intervenção						
- CBD/Placebo 10mg (03 gts/dia)	X	X	X	X		
- EORTC QLQ30	X	X	X	X	X	
- QLQ-LC13	X	X	X	X	X	
- EVA	X	X	X	X	X	
- CTCAE	X	X	X	X	X	
- Telemedicina						X

Cada paciente permanecerá no estudo por 4 meses. O recrutamento e a coleta de dados decorrerão nos seguintes horários: meses ou equivalente ao final do tratamento quimioterápico. O recrutamento e a coleta de dados decorrerão nos seguintes horários:

Período: 21 dias.

- Período 1: Recrutamento (Dia 0) no momento do início da intervenção;
- Período 2: Intervenção T1-T4: Os dados serão registrados a cada 21 dias ou no momento da nova dose de quimioterapia.
- Período 3 (T5 – EOT): Tempo após a intervenção (dentro de 15 dias após o término do tratamento): acompanhamento para resultados a longo prazo.

Ressalta-se que o último encontro entre pesquisador e paciente pode ocorrer via ligação telefônica ou presencial.

Durante as consultas no tempo determinado pelo protocolo, será verificada a adesão à terapia do estudo pelo Pesquisador principal e aplicação dos questionários conforme tabela 1. Ao todo, serão quatro possibilidades presenciais de coleta de dados, sendo possível o contato telefônico na última avaliação, caso não seja possível a aplicação do formulário presencial.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho das amostras será estabelecido utilizando o G Power Software versão 3.1.9.2, considerando o tamanho do efeito Cohen de 0,40, o poder do teste de 0,80 e um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} < 0,05$). [25]. Portanto, estimou-se que a amostra será, totalizando 32 participantes, subdividida em dois grupos de 16 pacientes. Assim, com uma taxa de alocação igual de 1:1 (16 no grupo CBD e 16 no placebo).

Randomização e ocultação de alocação

Os participantes elegíveis que fornecerem consentimento por escrito serão randomizados para o programa Software Research Randomizer. A randomização será por bloco (1:1) (CBD; PCB). Os pacientes serão randomizados em dois grupos de intervenção (CBD/placebo 1 e CBD/placebo 2).

Para garantir a ocultação da alocação, será usado um cronograma de randomização fora do local. O cronograma de randomização será previamente elaborado por um pesquisador do Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação (Liga

Contra o Câncer), que não terá contato com nenhum participante ao longo do ensaio e não estará envolvido no recrutamento, triagem, avaliação, inscrição ou processo de tratamento.

Cegamento

Os participantes da pesquisa, os pesquisadores do grupo e o indivíduo que avalia os resultados não têm acesso aos detalhes das atribuições do grupo. Isso garante que é muito improvável que viés a favor ou contra o tratamento testado ocorra. Assim, apenas a farmácia saberá os compostos dispensados aos grupos do estudo.

2.4 COLETA DE DADOS

Inicialmente, dois pesquisadores experientes (DAM e GMST) serão treinados para coletar dados de acordo com o protocolo do estudo. Essa qualificação dos pesquisadores envolvidos na pesquisa é fundamental para garantir a qualidade do ensaio clínico. A coleta de dados será realizada por meio de um site da REDCap. O gerenciamento de dados incluirá características basais (demográficas, estilo de vida, comorbidades, características do tumor, critérios de inclusão e exclusão), possíveis fatores de confusão e resultados de acordo com o questionário de qualidade de vida e dor. Os participantes que desistirem de nosso estudo por qualquer motivo serão acompanhados e os dados serão analisados de acordo com o princípio da intenção de tratar. Todos os participantes randomizados serão acompanhados até quatro meses após a randomização. Os *Binders* dos pacientes serão armazenados no armário da pesquisa institucional localizado no ambiente do Ensino do IEPI/Cecan e trancados com chave, sendo acessados apenas pelos membros delegados a pesquisa.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão analisados com base na intenção de tratar, incluindo todos os participantes inscritos em cada grupo. Os dados das características epidemiológicas e clínicas serão analisados por meio do teste do χ^2 ou teste de Fisher, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e análise de variância (ANOVA). Os dados apresentados no texto e nas tabelas serão relatados como média e DP, mediana e percentual (%). As variáveis contínuas serão analisadas por meio do teste t pareado e do teste dos postos sinalizados de acordo com a distribuição dos

dados. $P < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. O software que será utilizado é o R Project for Statistical Computing for Windows, VR versão 4.0.5.

3 RISCOS E BENEFÍCIOS

3.1 RISCOS

Eventos adversos relacionados ao composto CBD - erupção cutânea, perda de peso, hiporexia, diarreia, vômitos, anemia, aumento das transaminases séricas, infecções, sonolência, fadiga, insônia, distúrbio do sono, astenia e/ou febre.

As menos comuns são desconforto abdominal, dor abdominal, gastroenterite, náuseas, plaquetopenia, eosinofilia, agitação, aumento da creatinina sérica, pneumonia, rinorreia, prurido e/ou angioedema.

O manejo dos eventos adversos, caso aconteça, será conduzido pela equipe de pesquisa. Assim, os pacientes terão acesso aos pesquisadores por telemedicina e, além disso, serão direcionados ao ambulatório no CECAN das investigadoras principais, Dra. Danielli Matias e Dra. Gessyca Sá.

Nas situações de eventos adversos, categorizadas pelo CTCAE, graus 3 e 4 será descontinuado e o paciente receberá apoio médico e medicamentoso.

- Garantir a confidencialidade dos dados: Os participantes serão informados de que todas as informações fornecidas serão mantidas em sigilo e apenas os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso às respostas do questionário através das seguintes providências: os dados utilizados serão armazenados no computador pessoal do coordenador do projeto, bem como protegidos por login e senha de uso apenas dos membros da equipe.
- Obter consentimento informado: Os participantes serão informados sobre os objetivos da pesquisa, bem como sobre os benefícios da participação no estudo, antes de assinar o Termo de Consentimento Informado ou TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Além disso, esclarecer que os dados fornecidos serão acessados de forma que não identifique o participante, inclusive na pesquisa.
- Respeitar a privacidade: As perguntas serão formuladas de maneira clara e objetiva, sem invadir a privacidade dos participantes ou exigir que revelem informações pessoais demais.
- Evitar perguntas constrangedoras: Os pacientes podem se sentir constrangidos e envergonhados com algumas perguntas, especialmente se

elas se referirem a sua intimidade. A aplicação do questionário será elaborada de maneira cuidadosa, evitando perguntas que possam causar desconforto.

- Garantir um ambiente acolhedor e confidencial: O questionário deve ser realizado onde os participantes se sintam confortáveis para responder às perguntas com honestidade e sem pressão.
- Escolher um questionário validado e confiável: A aplicação do questionário será utilizada para minimizar o viés da memória e garantir a qualidade dos dados coletados, como também a sua padronização, o que aumenta a confiabilidade dos resultados esperados.

3.2 BENEFÍCIOS

Melhora na qualidade de vida com um produto investigacional que será disponibilizado pela empresa patrocinadora do estudo, além de controle de dor em pacientes com dor crônica relacionada ao câncer de pulmão metastático.

3 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos realizados neste estudo envolvendo seres humanos serão conduzidos seguindo os padrões éticos da Declaração de Helsinki de 1964 e suas emendas subsequentes, a Declaração de Madri da Associação Psiquiátrica Mundial e os requisitos estabelecidos para manuscritos submetidos a revistas biomédicas ou padrões éticos de clínicas de boas práticas. O ensaio será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Norte Riograndense Contra o Câncer e será registrado no REBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos). Antes do registro dos participantes do ensaio. A confidencialidade dos dados será garantida através da anonimização dos dados.

O projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Pesquisa e Extensão (COMPEX) do Instituto de Ensino, Pesquisa, e Inovação da Liga Contra o Câncer para solicitação de aquiescência e, logo em seguida, será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer para apreciação, avaliação e autorização.

É importante enfatizar que a pesquisa seguirá os preceitos éticos em pesquisa com seres humanos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep)/Conselho Nacional de Saúde (CNS), sob a ótica da Resolução Nº 466/2012 levando em consideração o respeito à proteção da dignidade humana devido aos participantes da ciência envolvendo seres humanos.

Os dados serão armazenados de acordo com as regras da LGPD, com login e senha dos pesquisadores, na plataforma do RedCap Institucional. Além disso, após análise estatística e com garantia do anonimato de cada participante, os dados serão publicados em revista científica na modalidade de artigo com processo de revisão por pares.

Todos os dados coletados permanecerão armazenados por cinco anos após o término da pesquisa, salvos apenas no computador do coordenador do projeto, devidamente protegido por login e senha. Após esse período os arquivos serão deletados, conforme diretrizes da CONEP e LGPD.

4 RESULTADOS ESPERADOS

O resultado primário esperado inclui o controle da dor usando a Escala Visual Analógica (EVA) de dor. Já o secundário será avaliar a qualidade de vida pelo QLQ-LC1 e a adesão medicamentosa utilizando a versão do MGT.

5 CRONOGRAMA

ANO	2023	2024		2025	
ETAPAS / ATIVIDADES	MAR - SET	OUT/23 - AGO/24	SET - DEZ	JANEIRO	FEVEREIRO
REGULATÓRIO (CEP / COMPEX / CONTRATO)	X				
RECRUTAMENTO		X			
INTERVENÇÃO		X	X		
COLETA E ANÁLISE DE DADOS				X	
APRESENTAÇÃO DOS DADOS					X
ESCRITA DO ARTIGO E PUBLICAÇÃO					X

Fonte: Criação do autor, 2023.

6 ORÇAMENTO

Este projeto será patrocinado pela empresa GreenCare.

ORÇAMENTO - The CANNABIS Trial				
INVESTIMENTO	UNIDADE	QUANT.	VALOR (R\$) INDIVIDUAL	VALOR (R\$) TOTAL
<u>Material de consumo</u>				
Resma de papel A4	Resma	10	16,00	R\$160,00
Impressão	Folha	1000	0,25	R\$250,00
Pasta plástica	Pasta	10	3,00	R\$30,00
SUBTOTAL				R\$440,00
<u>Serviços de Terceiros</u>				
Assessoria Ética e Regulatória	Taxa única	01	3000,00	R\$3000,00
Assessoria estatística	Meses	12	400,00	R\$4800,00
Assessoria em Coordenação	Meses	12	800,00	R\$9600,00
Taxa de Publicação	Artigo	02	3000,00	R\$6000,00
SUBTOTAL				R\$23400,00
<u>Durante Tratamento (Revisão Quinzenal)</u>	UNIDADE	QUANTIDADE	VALOR (R\$) INDIVIDUAL	VALOR (R\$) TOTAL
Consulta médica em atenção especializada	Procedimento	128	10	R\$1280,00
Hemograma Completo	Procedimento	64	4,11	R\$263,04
Dosagem de Creatinina	Procedimento	64	1,85	R\$118,40
Transaminases	Procedimento	64	2,01	R\$128,64
SUBTOTAL				R\$1790,08
Acompanhamento	UNIDADE	PACIENTES	VALOR (R\$) INDIVIDUAL	VALOR (R\$) TOTAL

Consulta médica em atenção especializada	Procedimento (a cada consulta)	64	10	R\$640,00
Hemograma Completo	Procedimento (a cada consulta)	64	4,11	R\$263,04
Dosagem de Creatinina	Procedimento (a cada consulta)	64	1,85	R\$118,40
Transaminases	Procedimento (a cada consulta)	64	2,01	128,64
SUBTOTAL				R\$1150,08
Tratamento	UNIDADE	PACIENTES	VALOR (R\$) INDIVIDUAL	VALOR (R\$) TOTAL
Extrato de Cannabis (CBD) 30 ml	Frasco	32	720	R\$23040,00
Extrato de Cannabis (CBD) 5 ml	Frasco	32	120	R\$3840,00
Placebo 30 ml	Frasco	32	54,37	R\$1739,84
Placebo 5 ml	Frasco	32	15,62	R\$499,84
SUBTOTAL				R\$29119,68
TOTAL				R\$55899,54

Fonte: Criação do autor, 2023.

REFERÊNCIAS

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; 2020. [cited 2021 Oct 28]. Cancer Today; [about 1 screen]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0.
2. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(Suppl 5):v119-v133. doi: 10.1093/annonc/mdw270. PubMed PMID 27664248.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines – Antiemesis [Internet]. Version 2.2020. 2020. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2020. [cited 2021 Oct 27]. 70 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
4. Consort. Consort - Welcome to the CONSORT Website [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>
5. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0. 2017 Nov 27. Washington (DC): NCI; 2017. [cited 2021 Oct 29]. 147 p. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
<https://www.meddra.org/>
6. Gundy CM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, Sprangers MAG, et al. Comparing higher order models for the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res*. 2012 Nov;21(9):1607-17. doi: 10.1007/s11136-011-0082-6. PubMed PMID: 22187352; PubMed Central PMCID: PMC3472059.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986

Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007. PubMed PMID: 3945130.

8. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Abingdon: Routledge; 1988.
9. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. BMJ. 2013;346:e7586. doi: [10.1136/bmj.e7586](https://doi.org/10.1136/bmj.e7586). PubMed PMID: 23303884; PubMed Central PMCID: PMC3541470.

FIGURE LEGEND

Figure 1. CONSORT 2010 Flow Diagram

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2016 Jun;51(6):1070-90. doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340). PubMed PMID: 27112310.
2. Rodriguez C, Ji M, Wang H, Padhya T, McMillan SC. Cancer pain and quality of life. J Hosp Palliat Nurs. 2019 Apr;21(2):116-23. doi: [10.1097/NJH.0000000000000507](https://doi.org/10.1097/NJH.0000000000000507). PubMed PMID: [30829932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30829932/).
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112310/> (LINK REPETIDO)
4. LeBaron V, Hayes J, Gordon K, Alam R, Homdee N, Martinez Y, et al. Leveraging smart health technology to empower patients and family caregivers in managing cancer Pain: Protocol for a Feasibility Study. JMIR Res Protoc. 2019 Dec 9;8(12):e16178. doi: 10.2196/16178. PubMed PMID: 31815679; PubMed Central: PMC6928698.
5. Anderson KO, Richman SP, Hurley J, Palos G, Valero V, Mendoza TR, et al. Cancer pain management among underserved minority outpatients: perceived needs and barriers to optimal control. Cancer. 2002 Apr 15;94(8):2295-304. doi: 10.1002/cncr.10414. PubMed PMID: [12001130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12001130/).

6. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Aug 1;17(8):977-1007. doi: 10.6004/jnccn.2019.0038. [PubMed PMID: 31390582](#).
7. Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow CC, editors. Oxford textbook of palliative medicine. 6th ed. Oxford: Oxford University Press USA, 2021.
8. Caraceni A, Shkodia M. Cancer pain assessment and classification. Cancers (Basel). 2019 Apr 10;11(4):510. doi: 10.3390/cancers11040510. PubMed PMID: 30974857; PubMed Central: PMC6521068.
9. Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Oct;45(9):1067-75. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.450903.x. PubMed PMID: 11683654.
10. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. 2019. Geneva: World Health Organization; 2018. [cited 2021 Oct 27]. 142 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
11. Fallon M, Hanks G, Cherny N. ABC of palliative care: principles of control of cancer pain. BMJ. 2006 Apr 27;332:1022. doi: [10.1136/bmj.332.7548.1022](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7548.1022). PubMed PMID: 16644831; PubMed Central PMCID: PMC1450053.
12. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur J Pain. 2020 Sep;24(8):1505-16. doi: 10.1002/ejp.1605. PubMed PMID: 32445190; PubMed Central PMCID: PMC7496774.
13. PMC7496774.
14. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. Journal of Cannabis Research. 2021 Jul 2;3(22):1-13. doi: 10.1186/s42238-021-00073-1.

REFERÊNCIAS

1. mocbrasil.com [Internet]. São Paulo: Albert Einstein; c2023 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://mocbrasil.com/moc-cuidados-de-suporte/cuidados-de-suporte/3-dor-oncologica/principais-etilogias/>.
2. [van den Beuken-van Everdingen MH, Rijke JM, Kessels AG, Shouten HC, van Kleef M, Patijn J. M. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. Pain. 2007 Dec 5;132\(3\):312-20. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.022. PubMed PMID: 17916403.](#)
3. Síndromes de dor crônica do câncer. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine, 6th ed, Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, et al (Eds), Oxford University Press, Oxford 2021.
4. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; c2023 [cited 2021 Oct 28]. Cancer pain management: general principles and risk management for patients receiving opioids; [about 29 screens]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids?search=dor%20oncol%C3%B3gica&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=5
5. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; c2023 [cited 2021 Oct 28]. Assessment of cancer pain; [about 9 screens]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-cancer-pain?search=dor%20oncol%C3%B3gica&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4

REAÇÕES

1. Epidiolex [package insert]. Salisbury: GW Pharma Ltd; 2022.
2. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; c2023 [cited 2021 Oct 28]. Cannabidiol: drug information; [about 13 screens].
[https://www.uptodate.com/contents/cannabidiol-drug-information?search=cannabidiol%20\(pharmaceutical\)%20cannabidiol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cannabidiol-drug-information?search=cannabidiol%20(pharmaceutical)%20cannabidiol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Este é um convite para você participar do Estudo intitulado: **“IPElife: Uso de extrato de *cannabis sativa* no manejo da dor e qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático: protocolo de um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo”**, que é coordenada por mim **Gessyca Martins de Sá Torres**.

Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

O objetivo do estudo: **avaliar o controle da dor em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático em uso de extrato de *cannabis sativa*.**

Caso decida aceitar o convite, seu Prontuário será acessado pela pesquisadora principal, os riscos envolvidos com sua participação estão relacionados a algum constrangimento por quebra do sigilo dos dados pessoais. Os riscos serão minimizados através das seguintes providências: todos os dados utilizados estarão armazenados no computador da coordenadora do projeto, sendo ele protegido por senha e *Login*; os dados serão acessados em lugar seguro e adequado de uma forma de não identificar a participante; os dados serão armazenados durante 05 (cinco) anos, conforme disposição da CONEP, e posteriormente excluídos de forma definitiva.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: melhora na qualidade de vida com um produto investigacional que será disponibilizado pela empresa patrocinadora do estudo, além de controle de dor em pacientes com dor crônica relacionada ao câncer de pulmão. Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar o voluntário.

Os eventos adversos mais comuns são erupção cutânea, perda de peso, hiporexia e/ou diarreia. Essas reações são consideradas efeitos colaterais que podem ocorrer durante o tratamento. Em situações de reações adversas, serão manejados clinicamente por nossa equipe e o tratamento poderá ser descontinuado, caso a reação seja categorizada como grau III no CTCAE.

Você ficará com uma via deste Termo e toda a dúvida a respeito deste estudo, poderá ser perguntada diretamente para **Gessyca Martins de Sá Torres**, no telefone: (84) **99820-2143** e no e-mail: gessyca_sa@hotmail.com.

Enquanto, as objeções a respeito da conduta ética do estudo, estas poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa - LIGA, no endereço: Rua Dr. Mario Negócio, nº 2267, Quintas, Natal – RN, ou pelo telefone (84) 4009-5722, ou WhatsApp (84) 9.9428-0769, o horário das 07:00 as 12:00 horas e das 13:00 as 16:45.

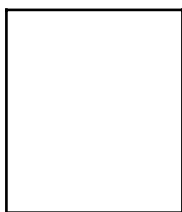
Consentimento Livre e Esclarecido:

Declaro que compreendi os objetivos e procedimentos deste estudo, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos, e concordo em participar voluntariamente da pesquisa.

Nome do participante da pesquisa: _____

Assinatura do participante da pesquisa: _____

Data:



Impressão Datiloscópica:

Nome do Investigador da pesquisa: _____

Assinatura do Investigador da pesquisa: _____

Nome de Testemunha Imparcial: _____

Assinatura de Testemunha Imparcial: _____

Data: