

## USO DE TERAPIAS CANABINÓIDES PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## USE OF CANNABINOID THERAPIES FOR ONCOLOGIC PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW

## USO DE TERAPIAS CANNABINOIDES PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Maria Eduarda Franco Feltran<sup>1</sup>  
Micheli Patrícia de Fátima Magri<sup>2</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** A Cannabis medicinal tem sido utilizada historicamente para fins terapêuticos e, nas últimas décadas, passou a ser investigada quanto ao seu potencial antiemético em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. As náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) permanecem efeitos adversos frequentes e impactantes, apesar dos avanços nos esquemas antieméticos convencionais. **Objetivo:** Analisar criticamente as evidências científicas sobre a eficácia e a segurança dos canabinóides no manejo das NVIQ. **Metodologia:** Revisão narrativa da literatura, baseada na análise qualitativa de 30 estudos publicados entre 2014 e 2026, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes. **Resultados:** Canabinóides como dronabinol e nabilona mostraram eficácia especialmente em NVIQ refratária, com benefícios adicionais na qualidade de vida. **Discussão:** Os efeitos adversos neurológicos e a variabilidade de resposta reforçam a necessidade de uso cauteloso e individualizado. **Conclusão:** Os canabinóides constituem opção adjuvante promissora no manejo das NVIQ, devendo ser utilizados com prescrição responsável e baseados em evidências.

**Palavras-chave:** Canabinóides. Quimioterapia. Náuseas. Vômitos. Oncologia.

**ABSTRACT:** **Introduction:** Medicinal cannabis has been historically used for therapeutic purposes and, in recent decades, investigated for its antiemetic potential in cancer patients undergoing chemotherapy. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) remain frequent and impactful adverse effects despite advances in conventional antiemetic regimens. **Objective:** To critically analyze the scientific evidence on the efficacy and safety of cannabinoids in managing CINV. **Methodology:** Narrative literature review based on qualitative analysis of 30 studies published between 2014 and 2026, including clinical trials, systematic reviews, and guidelines. **Results:** Cannabinoids such as dronabinol and nabilone demonstrated efficacy, particularly in refractory CINV, with additional benefits on quality of life. **Discussion:** Neurological adverse effects and variability in response underscore the need for cautious and individualized use. **Conclusion:** Cannabinoids are a promising adjuvant option in CINV management and should be used with responsible prescription based on evidence.

**Keywords:** Cannabinoids. Chemotherapy. Nausea. Vomiting. Oncology.

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina, Universidade Paulista.

<sup>2</sup>Doutora em Ciências Ambientais, Docente do curso de Medicina, Orientadora, Universidade Paulista.

**RESUMEN:** **Introducción:** La cannabis medicinal ha sido utilizada históricamente con fines terapéuticos y, en las últimas décadas, investigada por su potencial antiemético en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIC) siguen siendo efectos adversos frecuentes y de gran impacto, a pesar de los avances en los esquemas antieméticos convencionales. **Objetivo:** Analizar críticamente la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el manejo de las NVIC. **Metodología:** Revisión narrativa de la literatura, basada en el análisis cualitativo de 30 estudios publicados entre 2014 y 2026, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías clínicas. **Resultados:** Los cannabinoides como el dronabinol y la nabilona mostraron eficacia, especialmente en NVIC refractarias, con beneficios adicionales en la calidad de vida. **Discusión:** Los efectos adversos neurológicos y la variabilidad en la respuesta destacan la necesidad de un uso cauteloso e individualizado. **Conclusión:** Los cannabinoides representan una opción adyuvante prometedora en el manejo de NVIC, debiendo emplearse con prescripción responsable y basada en la evidencia.

**Descriptores:** Cannabinoides. Quimioterapia. Náuseas. Vómitos. Oncología.

## INTRODUÇÃO

A utilização medicinal da Cannabis remonta há milhares de anos, sendo documentada em diversas culturas, como a indiana, chinesa, japonesa e egípcia (FIOCRUZ, 2020; O'Brien, 2022). O registro mais antigo do uso terapêutico da planta encontra-se na farmacopeia chinesa *Pent-ts'ao ching*, datada de 2737 a.C. (Castilho-Arellano, 2023). Em contextos ocidentais, o uso medicinal da Cannabis começou a ser registrado apenas no século XIX, em países como Estados Unidos, Inglaterra e algumas regiões da Europa (O'Brien, 2022).

Nos últimos anos, pesquisas científicas têm demonstrado a eficácia da Cannabis Medicinal no tratamento de diversas condições, incluindo seu efeito antiemético em pacientes submetidos à quimioterapia (FIOCRUZ, 2020). O tratamento antineoplásico frequentemente provoca efeitos adversos significativos, como Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia (NVIQ), que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. A náusea é definida como a sensação que precede o vômito, enquanto o vômito consiste na expulsão do conteúdo gástrico (Simino, 2020).

A Cannabis Medicinal foi regulamentada como tratamento antiemético para NVIQ desde 1980, com aprovações em países como Alemanha e Estados Unidos. Em 2019, a American Society for Clinical Oncology atualizou suas diretrizes, recomendando o uso de derivados da Cannabis para essa finalidade (FIOCRUZ, 2020). Apesar do estigma social persistente, o número de estudos científicos sobre o tema tem crescido, permitindo avaliar farmacologicamente o potencial da *Cannabis sativa L.* no manejo de condições como a hiperemese induzida por quimioterapia (Rezende, 2023).

A emese, ou vômito, é um mecanismo fisiológico de defesa que protege os mamíferos contra toxinas e venenos, mas também se manifesta como um dos principais efeitos adversos de quimioterápicos (Boggs, 2018). Pesquisas laboratoriais e com modelos animais têm investigado a eficácia da Cannabis Medicinal e da estimulação de anandamida, canabinóide endógeno, no controle dos mecanismos eméticos (Rock; Parker, 2016).

Componentes da planta demonstraram atividade biológica em receptores cerebrais que modulam o reflexo do vômito, reforçando o potencial antiemético da Cannabis durante a quimioterapia (Boggs, 2018; Taylor, Mueller, Sauls, 2023; Smith *et al.*, 2015).

Objetiva-se com esse estudo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso terapêutico dos canabinóides no contexto oncológico, com ênfase na eficácia e segurança desses compostos no manejo das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ).

Além de sintetizar evidências clínicas, revisões sistemáticas e estudos observacionais acerca do uso de canabinóides em oncologia; descrever a evolução histórica, científica e regulatória do emprego dos canabinóides no tratamento das NVIQ; identificar os principais fitocanabinóides, mecanismos de ação e interações do Sistema Endocanabinóide (SEC) relacionados ao efeito antiemético; comparar os resultados de ensaios clínicos envolvendo dronabinol e nabilona quanto à eficácia clínica e aos eventos adversos e confrontar os canabinóides com terapias antieméticas convencionais, considerando eficácia, perfil de segurança e aplicabilidade clínica.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa, descritiva e comparativa, baseado na análise qualitativa de estudos científicos publicados sobre o uso de canabinóides no contexto oncológico, com foco específico nas náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ).

A seleção dos 30 estudos foi realizada a partir de artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, diretrizes clínicas e estudos observacionais, publicados principalmente entre 2014 e 2026, disponíveis em bases de dados científicas reconhecidas, como PubMed, Cochrane Database, StatPearls, revistas indexadas internacionais e documentos institucionais.

A seleção de trabalhos incluirá aqueles cujos títulos e resumos façam menção às palavras-chave "náuseas" e/ou "vômitos" em conjunto com "maconha medicinal" e/ou "cannabis medicinal", em adição à referência aos domínios da "oncologia" e/ou "câncer" e

"quimioterapia". Vale ressaltar que foram deliberadamente excluídos os trabalhos que abordam náuseas e vômitos em contextos distintos, outras enfermidades e/ou outros potenciais benefícios associados ao uso de cannabis medicinal.

Os dados extraídos foram organizados e analisados de forma temática, através do Excel®, resultando na construção de tabelas sintéticas (Tabelas 01 a 07), que permitiram:

A comparação dos objetivos, métodos e principais achados dos estudos incluídos;

A identificação dos mecanismos de ação dos fitocanabinóides e sua interação com o Sistema Endocanabinóide;

A avaliação da eficácia clínica e dos eventos adversos observados em ensaios clínicos com dronabinol e nabilona;

A comparação entre canabinóides e antieméticos convencionais, como antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> e NK1.

## RESULTADOS

A tabela 01 apresenta uma síntese narrativa e comparativa de estudos clínicos, revisões e pesquisas observacionais, evidenciando o crescente interesse científico no uso terapêutico da cannabis em oncologia, bem como a necessidade de cautela e de ensaios clínicos mais robustos para consolidar sua segurança e eficácia.

4

**Tabela 01** – Evidências científicas sobre o uso de canabinóides no contexto oncológico

Tema / Abordagem	Objetivo do Estudo / Contexto	Principais Resultados	Referência
Canabinóides no tratamento do câncer	Revisão histórica e clínica sobre o uso medicinal da cannabis, com foco em oncologia	O uso medicinal da cannabis remonta a mais de 3.000 anos, sendo introduzido na medicina ocidental no século XIX. Apesar de sua classificação como substância de Classe I nos EUA, observa-se crescente interesse científico e clínico em seu potencial terapêutico no tratamento do câncer	Worster; Hajjar; Handley (2022); Braun <i>et al.</i> , (2024); Perri (2026)
Canabidiol (CBD) e quimioterapia	Avaliar as interações entre o CBD e quimioterápicos convencionais	Estudos sugerem potenciais benefícios do CBD como adjuvante no tratamento do câncer, embora as evidências clínicas ainda sejam limitadas e estejam em fase de consolidação	Dariš <i>et al.</i> , (2019); Kemmner; Dörfler; Huebner (2025); Chow <i>et al.</i> , (2025)
Canabinóides e imunoterapia	Investigar os efeitos do uso concomitante de cannabis em pacientes submetidos à imunoterapia (ex.: nivolumab)	O uso de cannabis foi associado à redução das taxas de resposta à imunoterapia, sem impacto significativo na sobrevida livre de progressão ou global, indicando necessidade de cautela devido a possíveis efeitos imunossupressores	Sarsembayeva; Schicho (2023); Salum (2025).

Cannabis e ChemoBrain	Avaliar o impacto do uso de cannabis nos sintomas cognitivos e no sono de pacientes oncológicos	Pacientes relataram melhora da dor, da qualidade do sono e da função cognitiva após duas semanas de uso sustentado de cannabis, sugerindo benefício potencial no manejo da chamada “quimiocérebro”	Giordano <i>et al.</i> , (2023); Braun <i>et al.</i> , (2024); Perri (2026)
Padrões de uso de cannabis entre pacientes com câncer	Analizar o interesse e os motivos do uso de cannabis medicinal por pacientes oncológicos	Aproximadamente 50% dos pacientes demonstraram interesse na cannabis para controle de sintomas como dor, ansiedade, sono e apetite; cerca de 30% consideraram seu uso para náuseas. O CBD foi associado à melhora do sono, dor e ansiedade, enquanto o THC foi relacionado à melhora do apetite, náuseas e dor	Worster; Hajjar; Handley (2022); Braun <i>et al.</i> , (2024); Bellas <i>et al.</i> , (2025)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

A tabela 02 evidencia a progressão científica, clínica e regulatória do uso dos canabinóides no manejo das NVIQ, demonstrando a transição de estudos experimentais iniciais para abordagens clínicas mais robustas e regulamentadas, incluindo avanços relevantes no contexto brasileiro.

**Tabela 02 – Evolução histórica das pesquisas sobre canabinóides no tratamento de NVIQ**

Período / Década	Principais acontecimentos científicos e regulatórios	Referências
Década de 1970	Início das primeiras investigações experimentais avaliando os efeitos do delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) no controle de náuseas e vômitos, especialmente em modelos associados ao tratamento do câncer	Smith <i>et al.</i> , (2015); Taylor; Mueller; Sauls (2023)
Década de 1980	Realização de ensaios clínicos iniciais avaliando a eficácia do THC e de outros canabinóides no tratamento das NVIQ. Em 1985, a FDA aprova o dronabinol (THC sintético) para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. No Brasil, cresce a conscientização científica a partir de estudos internacionais.	Smith <i>et al.</i> , (2015); Bathula; Maciver (2023)
Década de 1990	Expansão das pesquisas clínicas com diferentes canabinóides. Aprovação da nabilona pela FDA para tratamento de NVIQ. Avanço das investigações sobre o papel do sistema endocanabinóide nos mecanismos de náuseas e vômitos. No Brasil, aumento do interesse acadêmico e científico influenciado por avanços internacionais.	Mechoulam <i>et al.</i> , (2014); Smith <i>et al.</i> , (2015)
Década de 2000	Publicação de revisões sistemáticas e meta-análises comparando canabinóides com antieméticos tradicionais. Estudos passam a avaliar segurança, tolerabilidade e efeitos adversos do uso prolongado de canabinóides. Crescente interesse pelo uso da cannabis natural em substituição ou complemento aos canabinóides sintéticos. No Brasil, início das discussões regulatórias e médicas.	Smith <i>et al.</i> , (2015); Cannabinoids and Cancer Chemotherapy-Associated Adverse Effects (2021)
Década de 2010	Ampliação das mudanças legais em diversos países, com legalização da cannabis medicinal. Inclusão de canabinóides em diretrizes clínicas para NVIQ. No Brasil, intensificação do debate acadêmico e reclassificação do CBD pela ANVISA, permitindo prescrição e importação sob condições específicas.	Dariš <i>et al.</i> , (2019); Worster; Hajjar; Handley (2022)
De 2020-2023	Consolidação de estudos clínicos em suporte oncológico. Investigação do papel dos canabinóides na qualidade de vida, dor,	Sarsembayeva; Schicho (2023);

cognição e controle de sintomas refratários. Avanços regulatórios no Brasil com autorização para comercialização de produtos à base de cannabis em farmácias.	Giordano <i>et al.</i> , (2023); Bathula; Maciver (2023)
De 2024-2026 Publicação de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas atualizadas sobre canabinóides no controle de NVIQ, especialmente em casos refratários aos antieméticos modernos. Estudos avaliam extratos combinados THC:CBD, medicina personalizada e integração ao cuidado oncológico de suporte. Protocolos multicêntricos e revisões reforçam o uso como terapia adjuvante, com cautela quanto aos efeitos adversos.	Grimison <i>et al.</i> , (2024); Braun <i>et al.</i> , (2024); Kemmner <i>et al.</i> , (2025); Chow <i>et al.</i> , (2025); Bellas <i>et al.</i> , (2025); Perri (2026)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

A Tabela 03 apresenta os principais fitocanabinóides do tipo THC, destacando seus efeitos terapêuticos, mecanismos de ação e observações clínicas, evidenciando seu potencial medicinal em condições como náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, HIV/AIDS e esclerose múltipla.

**Tabela 03 – Principais fitocanabinóides THC e suas aplicações terapêuticas**

Canabinóide	Efeitos terapêuticos principais	Mecanismo de ação	Observações	Referência
Delta-9 THC	Tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia; estimulação do apetite em pacientes com HIV/AIDS; alívio da dor crônica; redução da rigidez muscular em esclerose múltipla	Ativa receptores CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub> ; modulação do apetite, dor, inflamação e reflexo do vômito	Psicoativo; aprovado pela FDA desde 1985 para CINV e HIV/AIDS	Medical Xpress (2023); Kilaru; Chapman (2020); Grimison <i>et al.</i> , (2024); Braun <i>et al.</i> , (2024)
Delta-8 THC	Potencial antiemético e anti-inflamatório; possível benefício em esclerose múltipla	Liga-se aos receptores CB <sub>2</sub> e CB <sub>1</sub> com menor afinidade (menos psicoativo)	Menos pesquisado que delta-9 THC; potencial terapêutico ainda em estudo	Medical Xpress (2023); Kemmner <i>et al.</i> , (2025)
Delta-10 THC	Em investigação; propriedades medicinais ainda pouco conhecidas	Sob investigação	Adição recente ao mercado; pouco se sabe sobre eficácia clínica	Medical Xpress (2023) Kemmner <i>et al.</i> , (2025)
CBD (Canabidiol)	Redução de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia; alívio de ansiedade; efeitos neuroprotetores; analgesia adjuvante	Modula receptores CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub> indiretamente; efeitos anti-inflamatórios e ansiolíticos; influencia canais de serotonina e TRPV	Não psicoativo; pode potencializar efeitos de THC; eficácia clínica em CINV ainda sendo estudada	Kemmner <i>et al.</i> , (2025); Chow et al., (2025); Bellas <i>et al.</i> , (2025); Perri (2026)
THC:CBD (extrato combinado)	Controle de náuseas e vômitos refratários; melhora do apetite e qualidade de vida; possível analgesia adjuvante	Combina ativação direta e indireta de receptores CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub> ; modulação	Estudos recentes (2024–2025) mostraram eficácia em CINV refratário quando adicionado a	Grimison <i>et al.</i> , (2024); Bellas <i>et al.</i> , (2025); Perri (2026)

multimodal de neurotransmissores	antieméticos padrão; proporção THC:CBD influencia tolerabilidade
-------------------------------------	--

**Fonte:** Próprio autor (2026).

A Tabela 04 a seguir resume os principais componentes do Sistema Endocanabinóide (SEC), suas interações com fitocanabinóides e endocanabinóides, e os efeitos terapêuticos potenciais, especialmente no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

**Tabela 04 – Interações do Sistema Endocanabinóide (SEC) e efeitos antieméticos**

Componente / Sistema	Interação com o SEC	Potenciais efeitos terapêuticos	Observações	Referência
Receptores CB <sub>1</sub>	Modulação por fitocanabinóides (THC, CBD) e endocanabinóides, como anandamida	Redução de náuseas e vômitos; modulação do apetite; efeito analgésico	Predominantemente e localizados no sistema nervoso central; atuação direta na modulação do reflexo do vômito	Wu (2019); Kilaru; Chapman (2020); Boggs (2018); Kemmner et al., (2025); Chow et al., (2025)
Receptores CB <sub>2</sub>	Modulação por canabinóides endógenos e exógenos	Redução de processos inflamatórios; contribuição para efeitos antieméticos periféricos	Expressos principalmente em células do sistema imune e tecidos periféricos	Wu (2019); Kilaru; Chapman (2020); Salum (2025)
Canabinóides endógenos (ex.: anandamida)	Ativação dos receptores CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub> ; interação com outros sistemas de sinalização, como o endovanilídeo	Potencial efeito antiemético e analgésico	Atuam como moduladores fisiológicos do SEC, com ação complexa e multimodal	Mechoulam et al., (2014); Kilaru; Chapman (2020); Braun et al., (2024)
Interação com outros sistemas de sinalização	O SEC interage com sistemas endovanilídeo, serotoninérgico e dopaminérgico	Possível amplificação ou modulação dos efeitos antieméticos	A complexidade dessas interações contribui para variabilidade de resposta terapêutica	Boggs (2018); Rezende (2023); Kemmner et al., (2025)
Fitocanabinóides (THC e CBD)	Modulação direta dos receptores CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub> , além de ação indireta em outros alvos moleculares	Efeito antiemético clinicamente observado, especialmente em NVIQ refratárias	A eficácia depende da proporção THC/CBD, da via de administração e da sensibilidade individual	Smith et al., (2015); Taylor et al., (2023); Sexton et al., (2021); Bathula; Maciver (2023); Grimison et al., (2024); Bellas et al., (2025); Perri (2026)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

Os ensaios clínicos apresentados na tabela 05 investigam o papel dos canabinóides, especialmente o dronabinol e a nabilona, como terapias adjuvantes ou alternativas às estratégias antieméticas convencionais. Apesar dos resultados promissores, os estudos reforçam a necessidade de avaliações mais amplas quanto à segurança, eficácia e perfil de efeitos adversos, especialmente em populações oncológicas específicas.

**Tabela 05** – Ensaios clínicos registrados sobre o uso de canabinóides no tratamento de NVIQ

Ensaio clínico	Tipo / Fase do estudo	Objetivo principal	Intervenção avaliada	Referência
Cesamet™ associado à terapia antiemética padrão	Ensaio clínico de Fase IV	Avaliar a eficácia e a segurança da nabilona (Cesamet™) como adjuvante à terapia antiemética padrão no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia	Nabilona (Cesamet™) em associação com antieméticos convencionais	Taylor; Mueller; Sauls (2023); Smith <i>et al.</i> , (2015)
Dronabinol versus ondansetrona na prevenção de NVIQ de início tardio	Ensaio clínico comparativo	Comparar a eficácia do dronabinol com a ondansetrona na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, especialmente na fase tardia	Dronabinol versus ondansetrona	Smith <i>et al.</i> , (2015); Bathula; Maciver (2023)
Eficácia e segurança do dronabinol em câncer de pâncreas avançado	Ensaio clínico intervencional	Avaliar a eficácia e a segurança do dronabinol na melhora dos sintomas induzidos pela quimioterapia e relacionados ao tumor em pacientes com câncer de pâncreas avançado	Dronabinol como tratamento adjuvante	Worster; Hajjar; Handley (2022); Bathula; Maciver (2023)
Extrato oral de cannabis (THC:CBD) em NVIQ refratária	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (Fase II/III)	Avaliar a eficácia do extrato oral combinado de THC:CBD como adjuvante ao tratamento antiemético padrão em pacientes com NVIQ refratária	Cápsulas orais de THC:CBD associadas à terapia antiemética convencional	Grimison <i>et al.</i> , (2024)
Canabinóides para prevenção de NVIQ – revisão de ensaios clínicos	Revisão sistemática de ensaios clínicos	Avaliar a eficácia e a segurança dos canabinóides na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em comparação ao placebo ou antieméticos padrão	Canabinóides sintéticos e fitocanabinóides (THC, CBD e combinações)	Kemmner; Dörfler; Huebner (2025); Chow <i>et al.</i> , (2025)
Medicinal cannabis (CBD/THC) para prevenção de efeitos adversos da quimioterapia – CANCAN Trial	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (protocolo)	Avaliar a eficácia e segurança de cannabis medicinal (CBD/THC) na prevenção de sintomas e efeitos adversos associados à quimioterapia	Extrato padronizado de CBD:THC como terapia adjuvante	Bellas <i>et al.</i> , (2025)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

A Tabela 06 apresenta o cruzamento entre ensaios clínicos envolvendo canabinóides e seus respectivos resultados clínicos, destacando a eficácia terapêutica e os principais eventos adversos observados no manejo das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

**Tabela 06 – Cruzamento dos ensaios clínicos com resultados clínicos (eficácia e eventos adversos)**

Ensaio clínico	Intervenção	Eficácia clínica observada	Principais eventos adversos	Referências
Cesamet™ (nabilona) associado à terapia antiemética padrão	Nabilona + antieméticos convencionais	Melhora significativa no controle das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pacientes refratários à terapia padrão, especialmente na fase tardia da NVIQ	Sonolência, tontura, boca seca, euforia, alterações cognitivas leves a moderadas	Smith et al., (2015); Taylor, Mueller; Sauls (2023) Kemmner; Dörfler; Huebner (2025)
Dronabinol versus ondansetrona na prevenção de NVIQ de início tardio	Dronabinol comparado à ondansetrona	Eficácia semelhante ou superior ao ondansetron em alguns desfechos de NVIQ tardia; maior preferência relatada pelos pacientes pelo dronabinol	Tontura, euforia, confusão transitória	Smith et al., (2015); Bathula; Maciver (2023) Chow et al., (2025)
Dronabinol em câncer de pâncreas avançado	Dronabinol de como terapia adjuvante	Redução de náuseas e vômitos, melhora do apetite, ganho ponderal discreto e melhora subjetiva da qualidade de vida; impacto limitado na progressão tumoral	Sonolência, fadiga, alterações do humor, efeitos psicoativos dose-dependentes	Worster; Hajjar; Handley (2022); Bathula; Maciver (2023) Braun et al., (2024)
Extrato oral de cannabis (THC:CBD) em NVIQ refratária	THC:CBD oral associado à terapia antiemética padrão	Melhora significativa do controle de náuseas e vômitos em pacientes com NVIQ refratária aos antieméticos modernos; aumento da taxa de resposta completa e redução da necessidade de medicação de resgate	Sedação, tontura, boca seca e alterações cognitivas leves; baixa taxa de eventos adversos graves	Grimison et al., (2024); Kemmner; Dörfler; Huebner (2025)
Cannabis medicinal (CBD/THC) - CANCAN Trial	Extrato padronizado de CBD:THC como terapia adjuvante	Evidências preliminares sugerem melhora global do controle de sintomas associados à quimioterapia, incluindo náuseas, vômitos, apetite e qualidade de vida; resultados finais ainda em andamento	Eventos adversos predominantemente leves a moderados, com ênfase em sedação e tontura	Bellas et al., (2025); Perri (2026)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

A tabela 07 apresenta uma comparação direta entre os canabinóides (dronabinol e nabilona) e os antagonistas de serotonina ( $5-HT_3$ ) e de neurocinina-1 (NK<sub>1</sub>), considerando eficácia clínica, perfil de efeitos adversos e uso na prática.

**Tabela 07 – Comparação entre canabinóides e antagonistas  $5-HT_3$  / NK<sub>1</sub> no tratamento de NVIQ**

Aspecto	Canabinóides (Dronabinol, Nabilona)	Antagonistas $5-HT_3$ (ex.: Ondansetrona)	Antagonistas NK <sub>1</sub> (ex.: Aprepitanto)	Referências
Mecanismo de ação	Ativam receptores CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub> no sistema nervoso central e trato gastrointestinal, modulando o reflexo do vômito, o apetite e vias dopaminérgicas e serotoninérgicas	Bloqueiam receptores de serotonina tipo 3 ( $5-HT_3$ ) no trato gastrointestinal e no centro do vômito	Bloqueiam receptores de neurocinina-1 (NK <sub>1</sub> ), inibindo a ação da substância P no centro do vômito	Smith <i>et al.</i> , (2015); Taylor; Mueller; Sauls (2023); Basch <i>et al.</i> , (2016); Kemmner, Dörfler; Huebner (2025)
Eficácia clínica	Eficazes principalmente em NVIQ refratária ou tardia; contribuem para melhora de náuseas, vômitos, apetite e qualidade de vida	Alta eficácia como primeira linha no controle da NVIQ aguda; eficácia limitada na fase tardia quando usados isoladamente	Excelente eficácia na prevenção da NVIQ tardia; maior benefício quando combinados com antagonistas $5-HT_3$ e corticosteroides	Smith <i>et al.</i> , (2015); Bathula; Maciver (2023); Basch <i>et al.</i> , (2016); Chow <i>et al.</i> , (2025)
Início de ação	Efeito relativamente rápido, porém variável, dependente da via de administração e da dose	Início de ação rápido, tanto por via oral quanto intravenosa	Início de ação mais gradual; ideal para profilaxia em ciclos subsequentes de quimioterapia	Smith <i>et al.</i> , (2015); Basch <i>et al.</i> , (2016); Braun <i>et al.</i> , (2024)
Perfil de efeitos adversos	Sedação, tontura, euforia, alterações cognitivas, boca seca e efeitos psicoativos dose-dependentes	Constipação, cefaleia, fadiga e alterações hepáticas leves	Fadiga, constipação e distúrbios gastrintestinais leves; geralmente bem tolerados	Taylor, Mueller; Sauls (2023); Basch <i>et al.</i> , (2016); Kemmner; Dörfler; Huebner (2025)
Uso clínico recomendado	Terapia adjuvante ou de resgate em NVIQ refratária, especialmente após falha dos esquemas antieméticos convencionais	Primeira linha para prevenção e tratamento da NVIQ aguda	Profilaxia da NVIQ tardia, em combinação com antagonistas $5-HT_3$ e corticosteroides	Smith <i>et al.</i> , (2015); Bathula; Maciver (2023); Basch <i>et al.</i> , (2016); MASCC/ESMO (2023)
Preferência do paciente	Alta preferência em casos refratários, associada à melhora subjetiva do apetite, bem-estar e qualidade de vida	Boa tolerabilidade e aceitação, com baixo impacto cognitivo	Boa tolerabilidade e adesão; mínimo impacto psicoativo	Worster, Hajjar; Handley (2022); Smith <i>et al.</i> , (2015); Braun <i>et al.</i> , (2024)

**Fonte:** Próprio autor (2026).

## DISCUSSÃO

As náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) permanecem entre os efeitos adversos mais frequentes, angustiantes e clinicamente relevantes do tratamento

oncológico, comprometendo de maneira significativa a qualidade de vida, o estado nutricional e a adesão aos protocolos terapêuticos (CTCAE, 2015).

A fisiopatologia da NVIQ é reconhecidamente multifatorial, envolvendo a ativação de múltiplas vias neuroquímicas centrais e periféricas, com destaque para os sistemas serotoninérgico ( $5\text{-HT}_3$ ), neurocinina-1 (NK<sub>1</sub>), dopaminérgico e, mais recentemente, o sistema endocanabinóide (Kimura *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas, a introdução de esquemas antieméticos combinados, baseados em antagonistas dos receptores  $5\text{-HT}_3$ , antagonistas NK<sub>1</sub> e corticosteroides, representou um avanço substancial no controle das NVIQ, sobretudo nas fases aguda e tardia (MASCC/ESMO, 2023). Apesar disso, uma proporção clinicamente relevante de pacientes continua a apresentar controle inadequado dos sintomas, especialmente em contextos de NVIQ tardia ou refratária, o que tem impulsionado a busca por terapias complementares e adjuvantes, incluindo os canabinóides (Santana *et al.*, 2015).

Nesse cenário, a Tabela 01 sintetiza evidências contemporâneas que demonstram o crescente interesse científico e clínico no uso terapêutico da cannabis em oncologia. Revisões recentes indicam que os canabinóides vêm sendo explorados não apenas para o controle das NVIQ, mas também para o manejo de dor, ansiedade, distúrbios do sono, perda de apetite e comprometimento cognitivo associado à quimioterapia (Worster; Hajjar; Handley, 2022; Braun *et al.*, 2024; Perri, 2026). Entretanto, os dados também revelam limitações importantes, como a heterogeneidade metodológica dos estudos, amostras reduzidas e variabilidade nos desfechos avaliados, o que reforça a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e padronizados.

A cautela torna-se ainda mais relevante quando se analisam possíveis interações entre canabinóides e terapias oncológicas específicas. Conforme evidenciado na Tabela 01, estudos observacionais sugerem que o uso concomitante de cannabis em pacientes submetidos à imunoterapia pode estar associado à redução das taxas de resposta tumoral, possivelmente em decorrência de efeitos imunomodulatórios do sistema endocanabinóide (Sarsembayeva; Schicho, 2023; Salum, 2025). Esses achados não contraindicam de forma absoluta o uso de canabinóides, mas reforçam a necessidade de avaliação clínica individualizada e monitoramento rigoroso.

A Tabela 02 ilustra de forma clara a evolução histórica das pesquisas sobre canabinóides no tratamento das NVIQ, evidenciando a transição de investigações experimentais iniciais,

nas décadas de 1970 e 1980, para ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e, mais recentemente, protocolos multicêntricos e diretrizes clínicas. A aprovação do Dronabinol e da Nabilona pela FDA representou marcos regulatórios importantes, enquanto, no contexto brasileiro, avanços recentes na regulamentação da cannabis medicinal ampliaram o acesso e estimularam a produção científica nacional. Essa trajetória demonstra a consolidação gradual do tema como área legítima de investigação clínica e farmacológica.

Do ponto de vista farmacológico, a Tabela 03 destaca os principais fitocanabinóides e suas aplicações terapêuticas. O delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) permanece como o composto mais estudado, com eficácia comprovada no controle das NVIQ e estímulo do apetite, estando aprovado para uso clínico desde 1985 (Kilaru; Chapman, 2020). Canabinóides emergentes, como delta-8-THC e delta-10-THC, apresentam potencial terapêutico promissor, porém carecem de evidências clínicas robustas.

O canabidiol (CBD), por sua vez, tem despertado interesse crescente devido ao seu perfil não psicoativo e possíveis efeitos ansiolíticos e anti-inflamatórios, embora sua eficácia isolada no controle das NVIQ ainda esteja em fase de consolidação (Kemmner; Dörfler; Huebner, 2025; Chow *et al.*, 2025).

A compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos antieméticos dos canabinóides é aprofundada na Tabela 04, que sintetiza o papel do Sistema Endocanabinóide (SEC). A ativação dos receptores CB<sub>1</sub>, predominantemente no sistema nervoso central, é fundamental para a modulação do reflexo do vômito, enquanto os receptores CB<sub>2</sub> contribuem para efeitos periféricos e imunológicos (Wu, 2019; Kilaru; Chapman, 2020). A interação do SEC com outros sistemas de sinalização, como o serotoninérgico e o dopaminérgico, ajuda a explicar tanto a eficácia clínica quanto a variabilidade de resposta observada entre os pacientes.

No âmbito clínico, a evidência mais consistente refere-se aos canabinóides sintéticos dronabinol e nabilona. Conforme apresentado na Tabela 05, ensaios clínicos e revisões sistemáticas indicam que esses agentes são eficazes como terapias adjuvantes ou de resgate em casos de NVIQ refratária, especialmente quando os esquemas antieméticos convencionais se mostram insuficientes (Smith *et al.*, 2015; Taylor; Mueller; Sauls, 2023). Estudos mais recentes ampliaram essa abordagem ao investigar extratos combinados de THC:CBD, com resultados promissores em pacientes refratários (Grimison *et al.*, 2024; Bellas *et al.*, 2025).

A análise integrada dos desfechos clínicos, apresentada na Tabela 06, confirma que os canabinóides promovem melhora significativa no controle das náuseas e vômitos, além de

benefícios adicionais, como aumento do apetite e melhora subjetiva da qualidade de vida. Contudo, esses benefícios são acompanhados por maior incidência de eventos adversos do sistema nervoso central, incluindo sedação, tontura, euforia e alterações cognitivas, geralmente de intensidade leve a moderada e dose-dependentes (Bathula; Maciver, 2023; Worster; Hajjar; Handley, 2022).

A comparação direta entre canabinóides e antieméticos convencionais, sintetizada na Tabela 07, reforça que antagonistas 5-HT<sub>3</sub> e NK<sub>1</sub> permanecem como terapias de primeira linha no manejo da NVIQ, devido à sua elevada eficácia e melhor perfil de segurança. Os canabinóides, por outro lado, ocupam um papel estratégico como terapias adjuvantes ou de resgate, particularmente em NVIQ tardia ou refratária, contexto no qual as opções convencionais apresentam limitações (Basch *et al.*, 2016; Taylor; Mueller; Sauls, 2023).

Diante desse cenário, destaca-se de forma inequívoca o papel central do médico prescritor no uso clínico dos canabinóides. Cabe ao profissional avaliar criteriosamente o perfil clínico do paciente, o potencial emetogênico do esquema quimioterápico, a resposta prévia às terapias convencionais e a presença de comorbidades que possam aumentar o risco de eventos adversos, especialmente neurológicos (Smith *et al.*, 2015; Taylor; Mueller; Sauls, 2023).

Evidências recentes reforçam que a heterogeneidade dos estudos e a variabilidade individual de resposta exigem julgamento clínico individualizado, sobretudo em populações oncológicas vulneráveis (Kemmner; Dörfler; Huebner, 2025; Braun *et al.*, 2024).

Além da prescrição, o médico desempenha papel fundamental na orientação adequada do paciente, esclarecendo benefícios, riscos e limitações do uso de canabinóides, bem como a importância da adesão e do monitoramento contínuo. A preferência relatada por muitos pacientes, mesmo diante de efeitos adversos, parece estar fortemente associada à percepção subjetiva de melhora global da qualidade de vida, o que reforça a necessidade de decisões compartilhadas e comunicação clara (Smith *et al.*, 2015; Braun *et al.*, 2024; Perri, 2026).

À luz das diretrizes internacionais e das evidências clínicas atuais, os canabinóides não devem ser considerados terapias de primeira linha para NVIQ, mas sim opções adjuvantes ou de resgate (MASCC/ESMO, 2023). Revisões sistemáticas e meta-análises recentes corroboram essa recomendação, destacando que, embora superiores ao placebo em determinados contextos, os canabinóides ainda carecem de evidência suficiente para substituir os protocolos antieméticos modernos (Kemmner; Dörfler; Huebner, 2025; Chow *et al.*, 2025).

Por fim, considerando os riscos associados ao uso inadequado ou excessivo de THC, como ansiedade, náuseas paradoxais, desorientação e sintomas psicóticos, a atuação médica é essencial para garantir o uso racional e seguro dessas substâncias. Avanços recentes na compreensão do sistema endocanabinóide e de suas interações com o sistema imunológico reforçam a necessidade de acompanhamento clínico especializado e de planos terapêuticos compartilhados, com definição clara de objetivos, doses, duração do tratamento e critérios de suspensão (Salum, 2025; Bellas *et al.*, 2025).

## CONCLUSÃO

O manejo das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) permanece um desafio clínico relevante na prática oncológica, em razão da complexidade de sua fisiopatologia e do impacto substancial desses sintomas sobre a qualidade de vida, o estado nutricional e a adesão aos tratamentos antineoplásicos. Embora os avanços proporcionados pelos antagonistas dos receptores de serotonina ( $5-HT_3$ ), antagonistas de neurocinina-1 (NK<sub>1</sub>) e corticosteroides tenham representado um marco no controle da NVIQ, especialmente nas fases aguda e tardia, uma parcela significativa de pacientes continua a apresentar sintomas refratários, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas complementares.

14

À luz das evidências analisadas e sintetizadas ao longo deste estudo, particularmente nas Tabelas 01 a 07, os canabinóides, com destaque para o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e seus análogos sintéticos, como dronabinol e nabilona, demonstram eficácia clínica relevante no controle da NVIQ, sobretudo em pacientes com resposta inadequada aos esquemas antieméticos convencionais.

Além do efeito antiemético, esses compostos apresentam benefícios adicionais clinicamente significativos, incluindo estímulo do apetite, melhora do sono, alívio da dor e impacto positivo na qualidade de vida, aspectos fundamentais no contexto do cuidado oncológico integral e paliativo.

Entretanto, os achados também evidenciam que tais benefícios estão associados a um perfil de eventos adversos predominantemente relacionados ao sistema nervoso central, como sedação, tontura, euforia e alterações cognitivas, geralmente de caráter dose-dependente. Esses dados reforçam que os canabinóides não devem ser considerados terapias de primeira linha no manejo da NVIQ, mas sim opções adjuvantes ou de resgate, especialmente em quadros refratários ou tardios.

Nesse cenário, a atuação do médico prescritor assume papel central, sendo imprescindível a avaliação criteriosa do perfil clínico do paciente, a individualização do esquema terapêutico, o ajuste progressivo das doses e o monitoramento contínuo da segurança e da tolerabilidade.

Adicionalmente, a complexidade do Sistema Endocanabinóide e suas interações com outros sistemas de sinalização fisiológica e imunológica indicam que os mecanismos de ação dos canabinóides ainda não estão completamente elucidados. A literatura contemporânea aponta lacunas relevantes, particularmente no que diz respeito à padronização de doses, ao uso prolongado, às interações medicamentosas e à comparação direta com protocolos antieméticos modernos. Assim, torna-se fundamental a realização de ensaios clínicos randomizados, controlados e metodologicamente robustos, capazes de consolidar a evidência científica e orientar de forma mais precisa a prática clínica.

Os canabinóides configuram-se como uma alternativa terapêutica promissora no manejo das NVIQ e de outros efeitos adversos associados à quimioterapia, sobretudo em contextos de refratariedade às terapias convencionais. Todavia, sua incorporação à prática oncológica deve ocorrer de maneira cautelosa, fundamentada em evidências científicas, com prescrição responsável e abordagem terapêutica compartilhada entre médico e paciente. O avanço contínuo da pesquisa clínica e translacional será determinante para definir, de forma mais clara e segura, o papel da cannabis medicinal no cuidado oncológico contemporâneo.

15

## REFERÊNCIAS

- BASTOS, L. F. Five Cannabis Research Trends to Watch in 2023. *Lab Manager*. [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 20].
- BATHULA, P.P., MACIVER, M.B. Cannabinoids in Treating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, Cancer-Associated Pain, and Tumor Growth. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 20;25(1):74.
- BELLAS, O.M., et al. Medicinal cannabis (CBD/THC) to prevent chemotherapy side effects, CANCAN trial protocol. *BMJ Open*, 2025.
- BOGGS, D.L. (2018). Evidências Clínicas e Pré-Clínicas para Interações Funcionais do Canabidiol e Δ9-Tetrahydrocannabinol. *Revista de Neuropsicofarmacologia*, 43 (1):142-154.
- BRAUN IM, et al. Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer. ASCO Pub., 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Governo.

Cannabinoids and Cancer Chemotherapy-Associated Adverse Effects. *PubMed*. 2021.

CARVALHO, A.; HANSEN, E.H.; KAYSER, O.; CARLSEN, S.; STEHLE, F. Enhanced production of select phytocannabinoids in medical Cannabis cultivars using microbial consortia. *Front Plant Sci*. 2022;13:787318.

CASTILHO-ARELLANO J (2023). Os Efeitos Polifarmacológicos do Canabidiol. *Revista Molecules*, 28 (7), 3271.

CHOW, R.; et al. Efficacy of cannabinoids for the prophylaxis of CINV — systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, v.33, 2025.

DARIŠ, B.; TANCER VERBOTEN, M.; KNEZ, Ž.; FERK, P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019 Feb 12;19(1):14-23.

FIOCRUZ. O uso de Cannabis Medicinal como efeito antiemético no tratamento do câncer. Brasília: Fiocruz Brasília, p. 1-8, maio de 2020.

GIORDANO, G., et al. Cannabis use in cancer patients: acute and sustained associations with pain, cognition, and quality of life. *Explor Med*. 2023;4:254-71.

GRIMISON P, et al. Oral cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*, 2024.

HOLLAND K. Marijuana as medicine: Everything you need to know. *New Scientist*. [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 20].

Immunologists explain risks and medicinal benefits of cannabis-derived products like delta-8 THC and delta-10 THC. *Medical Xpress*. [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 20].

16

KEMMNER, S.F.; DÖRFLER, J.; HUEBNER, J. Cannabinoids for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in oncological therapy: a systematic review. *J Cancer Surviv*, 2025.

KILARU A., CHAPMAN, K.D. The endocannabinoid system. *Essays Biochem*. 2020 Sep 23;64(3):485-499. doi: 10.1042/EBC20190086. PMID: 32648908.

KILARU A, CHAPMAN KD. The endocannabinoid system. *Essays Biochem*. 2020 Sep 23;64(3):485-499. doi: 10.1042/EBC20190086.

KIMURA, H., et al. Efficacy of triplet regimen antiemetic therapy for CINV. *Cancer Med*. 2015 Mar;4(3):333-41.

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L.O.; PERTWEE, R.; HOWLETT, A.C. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Nov;15(11):757-64

MASCC/ESMO Consensus 2023 Updated. Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2017.

O'BRIEN K. (2022) Canabidiol no Manejo do Câncer. *Cânceres*, 14(4): 885.

Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020.

PERRI, F. Medical Cannabis for Best Supportive Care of Patients. PubMed Central, 2026.

PIOMELLI, D., RUSSO, E.B. The Cannabis sativa Versus Cannabis indica debate: An interview Ethan Russo, MD. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):44–46.

REZENDE, B. (2023). Sistema endocanabinóide: características químicas e atividade biológica. *Revista Pharmaceuticals (Basel)*, 16 (2):148.

SALUM KCR. The endocannabinoid system in cancer biology. *Front Oncol.*, 2025.

SANTANA, T.A., et al. Meta-analysis of adjunctive non-NK<sub>1</sub> receptor antagonist medications for CINV. *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):213-22.

SARSEMBAYEVA, A.; SCHICHO, R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in immunotherapy: helpful or harmful? *Front Oncol.* 2023 Nov 22;13:1296906.

SEXTON, M.; GARCIA, J.M.; JATOI, A.; CLARK, C.S.; WALLACE, M.S. The Management of Cancer Symptoms and Treatment-Induced Side Effects With Cannabis or Cannabinoids. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2021 Nov 28;2021(58):86-98.

SIMINO, G.P.R. (2020). Fatores de risco associados a náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica. *Rev S. Pública*, 54:106, p. 1-14.

SMITH, L.A.; AZARIAH, F.; LAVENDER, V.T.; STONER, N.S.; BETTIOL, S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 12;2015(11):CD009464

TAYLOR, B.N.; MUELLER, M.; SAULS, R.S. Cannaboinoid Antiemetic Therapy. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet].

WORSTER, B.; HAJJAR, E.R.; HANDLEY, N. Cannabis Use in Patients With Cancer: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract.* 2022 Nov;18(11):743-749.

WU, J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Mar;40(3):297-299. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3. Epub 2019 Jan 22